



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA



FACULDADE DE MOTRICIDADE HUMANA

**“ A INFLUÊNCIA DE UM PROGRAMA DE EXERCÍCIO FÍSICO EM
MARCADORES DE INFLAMAÇÃO E DE FUNCIONAMENTO DO
ENDOTÉLIO EM PESSOAS COM DOENÇA OU FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR”**

Tese elaborada tendo em vista a obtenção do grau de Doutora no ramo de Motricidade Humana com a especialidade em Saúde e Condição Física

Orientadora: Doutora Maria Helena Santa Clara Pombo Rodrigues

Co-Orientadora: Doutora Cristina Monteiro Bento

Constituição do Júri:

Presidente: Reitor da Universidade Técnica de Lisboa

Vogais:

Doutor José Henrique Fuentes Gomes Pereira, Professor Catedrático Faculdade Motricidade Humana da Universidade Técnica de Lisboa.

Doutora Maria Joana Mesquita Cruz Barbosa de Carvalho, Professora Associada da Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

Doutora Maria Helena Santa Clara Pombo Rodrigues, Professora Auxiliar da Faculdade Motricidade Humana da Universidade Técnica de Lisboa.

Doutora Cristina Paula Fidalgo de Negreiros Monteiro Bento, Professora Auxiliar da Faculdade Motricidade Humana da Universidade Técnica de Lisboa.

Doutora Maria Teresa Barreiros Caetano Tomás, Professora Adjunta da Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa do Instituto Politécnico de Lisboa

Lisa Andrea Seco Vale d'Abreu Soeiro

2013

AGRADECIMENTOS

A realização deste estudo contou com a presença e a colaboração de um conjunto de pessoas com as quais não poderia deixar de partilhar.

À minha orientadora, Doutora Helena Santa Clara, Co-orientadora Doutora Cristina Monteiro Bento e Doutora Filomena Carnide por toda a orientação e apoio prestado nas várias fases de desenvolvimento do presente trabalho. Estiveram sempre disponíveis e empenhadas em ajudar-me nas alturas em que sempre precisei. O meu muito obrigado, pois sem a vossa orientação este estudo não teria sido possível realizar-se.

Aos professores do programa Coração Ativo, Carina Soares, Ivone Fortes, Telma Gomes, Nélia Dias e Carla Martins, a vossa colaboração foi imprescindível na dinamização deste estudo.

Aos “menos jovens”, atores principais deste estudo, quero expressar o meu agradecimento pela sua prestação e entusiasmo que demonstraram ao longo desta aventura.

À Câmara Municipal de São Brás de Alportel, de Loulé e de Faro, assim como à Administração Regional de Saúde do Algarve (Centros de Saúde de São Brás de Alportel, de Loulé e de Faro) e ao Conselho Distrital da Ordem dos Médicos que desde o início acreditaram neste estudo e na implementação de um programa que continua até aos dias de hoje. Em especial ao Dr. Francisco Costa que possibilitou a orientação dos participantes para este estudo, sempre convicto sobre a importância do exercício físico em contexto clínico.

Às clínicas de análises sanguíneas (Algarlab e Chagas em Loulé), à Universidade do Algarve (Escola Superior de Saúde) e ao Instituto Nacional de Saúde- Dr. Ricardo Jorge, pois foram as entidades que permitiram que todo o sangue fosse recolhido, tratado e analisado.

Ao meu marido, Eduardo Pires, por ter ficado com as nossas filhas quando precisei trabalhar na tese. Às minhas filhas Helena e Filipa, que nesta fase de infância e de nascimento permitiram a realização deste estudo, prescindindo muito da atenção que deveriam ter recebido, amo-vos filhas e desculpem os momentos em que não vos dei a atenção que mereciam

À minha mãe que incansavelmente leu e releu todo o meu trabalho, para que nada me faltasse. Em especial à minha Avó Manuela, que foi a primeira pessoa em quem eu pensei quando iniciei este trabalho, para que ela e todas as outras pessoas presentes nas consultas de controlo de anticoagulação pudessem beneficiar da influência do exercício físico na melhoria das suas patologias cardíacas. Tenho muitas saudades tuas.

A todas as pessoas que de uma maneira ou de outra contribuíram para que este estudo se tornasse possível: Muito Obrigado, sem vocês esta tese de doutoramento não teria o mesmo significado.

RESUMO

Introdução: a aterosclerose é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela formação de ateromas na parede dos vasos sanguíneos e por uma disfunção endotelial. Ao longo destas últimas décadas foi possível verificar que o exercício físico pode proporcionar melhorias nos biomarcadores de funcionamento e de inflamação do endotélio.

Tipo de estudo e objetivos: o objetivo principal deste estudo foi analisar o efeito de um programa de exercício combinado (aeróbio+força) de baixa a moderada intensidade, de doze meses, nos biomarcadores de funcionamento e de inflamação do endotélio, como o óxido nítrico (NO), o fibrinogénio, a interleucina 6 (IL-6) e a proteína c reativa (PCR), em pessoas, de ambos os géneros, diagnosticadas com diversas patologias cardíacas e fatores de risco cardiovascular, comparando um grupo que realizou exercício físico (GE) com um outro grupo de controlo (GC) que não realizou exercício físico.

Metodologia: a amostra foi constituída no GE por 38 indivíduos (10 homens e 28 mulheres) e no GC por 26 indivíduos (6 homens e 20 mulheres), tendo os indivíduos do GE uma média de idade de 65 anos e os indivíduos do GC uma idade média de 68 anos. Para analisar as variáveis bioquímicas (marcadores) foram recolhidas amostras de sangue, aplicou-se ainda uma bateria de testes para a avaliação da aptidão física funcional (*LifeSpan Project – A physical assessment study benefiting older adults*) e avaliou-se o perímetro da cintura.

Resultados: nas variáveis sanguíneas, a IL-6 apresentou uma diminuição significativa no GE após um ano, não se tendo verificado mais nenhuma diferença significativa nos restantes biomarcadores (quer na comparação entre os grupos, quer em cada um dos grupos após um ano de intervenção), apesar de no GE se ter verificado uma tendência de melhoria do NO. Nas variáveis da aptidão física, o GE apresentou resultados significativos de melhor desempenho, enquanto o GC apresentou resultados, também significativos, mas de pior desempenho (com diferenças significativas entre os dois grupos).

Conclusões: um programa (comunitário) de exercício físico combinado (aeróbio+força) realizado com uma intensidade baixa a moderada foi suficiente para diminuir e melhorar significativamente a IL-6, a aptidão física funcional e o perímetro da cintura em indivíduos com doenças e fatores de risco cardiovascular, mas não foi suficiente para melhorar significativamente o fibrinogénio, a PCR e o NO (apesar de se ter verificado neste último biomarcador uma tendência de melhoria).

Palavras-chave: exercício físico, óxido nítrico, vasodilatador dependente do endotélio, fibrinogénio, interleucina-6, proteína c reativa, doença cardiovascular, fatores de risco cardiovascular, aptidão física funcional e perímetro da cintura.

ABSTRACT

Introduction: atherosclerosis is a chronic inflammatory disease characterized by the formation of atheroma in the wall of blood vessels and endothelial dysfunction. Over the past decades it was observed that exercise could improve the biomarkers associated with the dysfunction and the inflammation of the endothelium.

Study design and objectives: the main aim of this study was to analyze the effect of a combined exercise (aerobic + resistance) performed from a low to moderate intensity, over a period of twelve months, in biomarkers of the endothelium as nitric oxide (NO), fibrinogen, interleukin 6 (IL-6) and c-reactive protein (CRP) in people of both genders, diagnosed with heart disease and various cardiovascular risk factors.

Methodology: thirty eight participants, who were recruited from the community, participated in the Exercise Group (EG: 10 men, 28 women; age: 64.87 ± 6.81) and their results were compared with a Control Group of twenty-six participants (CG: 6 men, 20 women; age: 68.15 ± 8.54), who did not participate in any exercise program. In order to analyze the biochemical variables (markers) were collected blood samples, it was applied a battery of tests to assess the functional fitness (*Lifespan Project - The physical assessment study benefiting older adults*) and the waist circumference was evaluated.

Results: in the blood variables, IL-6 showed a significant decrease in the EG after one year. It hasn't been showed any significant difference in the other biomarkers (either in the comparison between groups or in each group after one year of intervention), while in the EG there has been a trend towards improvement of NO. Both EG and CG presented significant results of functional fitness, however the EG showed better functional fitness while CG showed a lower one.

Conclusions: a program (community) of combined exercise (aerobic + resistance) performed from a low to moderate intensity was sufficient to decrease and significantly improve the IL-6, functional fitness and waist circumference in patients with metabolic factors and cardiovascular risk, but it wasn't enough to significantly improve the NO (there was the trend to improvement), fibrinogen and PCR.

Keywords: physical exercise, nitric oxide, endothelium-dependent vasodilator, fibrinogen, interleukin-6, c-reactive protein, cardiovascular disease, cardiovascular risk factors, functional fitness and waist circumference.

ÍNDICE GERAL

Abreviaturas.....	Pág. 01
Introdução.....	Pág. 03
I- Revisão da literatura.....	Pág. 05
1.1 Disfunção/funcionamento do endotélio.....	Pág. 06
1.2 Óxido Nítrico – vasodilatador dependente do endotélio.....	Pág. 06
1.2.1 Óxido Nítrico e exercício físico.....	Pág. 08
1.2.1.1 Óxido Nítrico e tipo de exercício físico.....	Pág. 09
1.2.1.2 Óxido Nítrico, intensidade e duração do exercício físico.....	Pág. 12
1.2.1.3 Óxido Nítrico, exercício e aptidão física.....	Pág. 13
1.3 Fibrinogénio.....	Pág. 14
1.3.1 Fibrinogénio e atividade física.....	Pág. 16
1.3.2 Fibrinogénio e exercício físico.....	Pág. 17
1.3.2.1 Fibrinogénio, exercício físico e aptidão física.....	Pág. 18
1.4 Interleucina 6 (IL-6) e Proteína C Reativa (PCR).....	Pág. 19
1.4.1 IL-6, PCR, atividade física e exercício físico.....	Pág. 21
1.4.1.1 IL-6, PCR, exercício físico e aptidão física.....	Pág. 29
II- Metodologia.....	Pág. 30
2.1 Desenho do estudo.....	Pág. 30
2.2 Objetivos do estudo.....	Pág. 30
2.3 Amostra.....	Pág. 31
2.3.1 Seleção e caracterização da amostra.....	Pág. 31
2.4 Variáveis em estudo.....	Pág. 33
2.4.1 Variável independente.....	Pág. 33
2.4.1.1 Estrutura das sessões de exercício.....	Pág. 35
2.4.1.2 Local das sessões de exercício.....	Pág. 36
2.4.2 Variáveis dependentes.....	Pág. 36
2.4.2.1 Variáveis dos marcadores de inflamação e funcionamento do endotélio.....	Pág. 36
2.4.2.2 Variáveis da aptidão física funcional.....	Pág. 36
2.5 Avaliação das variáveis dependentes.....	Pág. 37

2.5.1	Estado de saúde.....	Pág. 37
2.5.2	Marcadores de inflamação e de funcionamento do endotélio.....	Pág. 38
2.5.3	Aptidão física funcional.....	Pág. 39
2.6	Análise estatística.....	Pág. 40
III-	Apresentação dos resultados.....	Pág. 43
3.1	Análise das variáveis dos biomarcadores e da aptidão física funcional no GE e no GC.....	Pág. 45
3.1.1	Comparação inter-grupos e intra-grupo para as variáveis dos biomarcadores.....	Pág. 46
3.1.2	Comparação inter-grupos e intra-grupo para as variáveis da aptidão física funcional.....	Pág. 48
3.1.2.1	Comparação inter-grupos e intra-grupo para o nível de funcionalidade nas tarefas do dia-a-dia.....	Pág. 51
3.1.3	Associações entre as variáveis de estudo no GE e no GC....	Pág. 51
3.2	Análise das variáveis de estudo no momento inicial.....	Pág. 54
3.2.1	Comparação entre os géneros e entre os escalões etários das variáveis dos biomarcadores.....	Pág. 54
3.2.2	Comparação entre as variáveis dos biomarcadores e da aptidão física funcional.....	Pág. 55
3.2.2.1	Comparação das variáveis dos biomarcadores com o nível de funcionalidade nas tarefas do dia-a-dia.....	Pág. 57
3.2.3	Associações entre as variáveis do estudo.....	Pág. 58
IV-	Discussão dos resultados.....	Pág. 60
4.1	Variáveis dos biomarcadores e aptidão física funcional.....	Pág. 60
4.1.2	Influência do exercício físico no NO.....	Pág. 62
4.1.2.1	Influência do exercício físico no fibrinogénio.....	Pág. 64
4.1.2.2	Influência do exercício físico na IL-6 e na PCR.....	Pág. 65
V-	Conclusões	Pág. 68

VI- Limitações do estudo.....	Pág. 70
--------------------------------------	----------------

VII- Referências bibliográficas.....	Pág. 71
---	----------------

ANEXOS

Anexo 1 – Pareceres da Câmara Municipal de Loulé, Faro e São Brás de Alportel, Administração Regional de Saúde do Algarve e Conselho Distrital da Ordem dos Médicos

Anexo 2 – Folha de consentimento

Anexo 3 – Protocolos dos testes de avaliação da aptidão física funcional

Anexo 4 – Anamnese e escala de capacidade funcional para as tarefas do dia-a-dia

ÍNDICE DE QUADROS E DE FIGURAS

QUADROS

Quadro 1.1- Influência do exercício aeróbio na resposta vasodilatadora	Pág. 10
Quadro 1.2- Influência do treino de exercício combinado na resposta vasodilatadora	Pág. 11
Quadro 1.3- Resultados da IL-6 e da PCR perante a diminuição da massa corporal que se verifica com o exercício físico	Pág. 22
Quadro 1.4- Resultados da IL-6 e da PCR, independentemente da perda de massa corporal e perante a atividade física e programas de exercício físico .	Pág. 22
Quadro 1.5- Resultados da IL-6 e da PCR em programas de exercício e programas alimentar	Pág. 23
Quadro 1.6- Resultados da IL-6 e da PCR em programas de exercício e melhorias na aptidão física	Pág. 23
Quadro 2.1 - Progressão das componentes de treino	Pág. 35
Quadro 2.2 – Descrição da avaliação da bateria “aptidão física funcional” ...	Pág. 40
Quadro 3.1 – Caracterização dos indivíduos do GE e do GC	Pág. 45
Quadro 3.2 – Resultados iniciais, finais e a diferença obtida entre os dois momentos na aptidão física funcional do GE e GC	Pág. 50
Quadro 3.3 – Resultados iniciais e finais do nível de funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia do GE e do GC	Pág. 51
Quadro 3.4 – Caracterização dos valores médios \pm dp dos biomarcadores e da aptidão física funcional dos indivíduos do estudo	Pág. 54
Quadro 3.5 – Comparação entre os géneros e entre os escalões etários das variáveis dos biomarcadores	Pág. 55
Quadro 3.6 – Numero de indivíduos abaixo e acima do valor de corte no NO, na IL-6 e na PCR	Pág. 55
Quadro 3.7 – Numero indivíduos abaixo e acima do valor de corte no fibrinogénio	Pág. 56

Quadro 3.8 - Caraterização do nível de funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia	Pág. 57
Quadro 3.9 – Numero de indivíduos de acordo com o nível de funcionalidade e o valor de corte no NO, na IL-6 e na PCR	Pág. 57
Quadro 3.10 – Numero de homens e de mulheres de acordo com o nível de funcionalidade e o valor de corte no fibrinogénio	Pág. 57
Quadro 3.11 – Associações entre os biomarcadores e com variáveis da aptidão física funcional	Pág. 58

FIGURAS

Figura 1 – Diagrama do estudo e distribuição pelos dois grupos (GE e GC).	Pág. 33
Figura 2 - Resultados iniciais e finais do NO	Pág. 47
Figura 3 – Resultados iniciais e finais do fibrinogénio	Pág. 47
Figura 4 – Resultados iniciais e finais da IL-6	Pág. 47
Figura 5 – Resultados iniciais e finais da PCR	Pág. 47
Figura 6 - Diagrama de dispersão dos valores de fibrinogénio perante o perímetro da cintura	Pág. 59

ABREVIATURAS

ACh - Acetilcolina
ADP – Adenosina Difosfato
ATP - Adenosina Trifosfato
AVC – Acidente Vascular Cerebral
DAC – Doença Artérias Coronárias
DAP – Doença Arterial Periférica
DIC – Doença Isquêmica do Coração
DT1 – Diabetes Tipo 1
DT2 – Diabetes Tipo 2
CM – Carga Máxima
FC_{máx.} – Frequência Cardíaca Máxima
FC_{pico} - Frequência Cardíaca Pico
FCR_{estimada} – Frequência Cardíaca de Reserva Estimada
FGA – Gene do Fibrinogénio
FGB – Gene do Fibrinogénio
FGG – Gene do Fibrinogénio
FBD – Força Braço Direito
FBE – Força Braço Esquerdo
FMID – Flexibilidade Membro Inferior Direito
FMIE - Flexibilidade Membro Inferior Esquerdo
FMSD - Flexibilidade Membro Superior Direito
FMSE – Flexibilidade Membro Superior Esquerdo
FP – Força Pernas
GE – Grupo Exercício
GC – Grupo Controlo
GTN – Nitroglicerina sublingual
HDL - Lipoproteína plasmática de alta densidade
Kg AT – Quilos de Água Total
Kg MG – Quilos de Massa Gorda
Kg MM – Quilos de Massa Magra
IL-6 – Interleucina 6
IMC – Índice Massa Corporal

LDL – Lipoproteína plasmática de baixa densidade
L-NMMA – N^G- Monometil-L-arginina
NO – Óxido Nítrico
NO_{x2} – Óxido Nítrico metabolizado pela urina
NOS – Óxido Nítrico Sintase
PC – Perímetro da Cintura
PCR – Proteína C Reativa
RA – Resistência Aeróbia
VAED- Velocidade Agilidade e Equilíbrio Dinâmico
VO_{2 máx.}- Consumo Máximo de Oxigénio
IL-10 – Interleucina 10
% MG – Percentagem de Massa Gorda
1RM – 1 Repetição Máxima

INTRODUÇÃO

A aterosclerose é uma doença inflamatória crónica caracterizada pela formação de placas de ateroma na parede dos vasos sanguíneos. É um processo bioquímico, do próprio envelhecimento arterial, que resulta da defesa da parede arterial a vários tipos de agressões e envolve a íntima das artérias de grande e médio calibre, dando assim lugar a doenças como a doença das artérias coronárias (DAC) ou doença isquémica do coração (DIC), os acidentes vasculares cerebrais (AVC) e a doença arterial periférica (DAP).

Dados reportados pela Direcção-Geral da Saúde em 2006 ¹ mencionam que as doenças vasculares, nomeadamente o AVC, a DAC ou a DIC, são a principal causa de mortalidade em Portugal, sendo considerada das mais elevadas da Europa e do Mundo. Ao fazer-se uma análise da distribuição a nível nacional, a região do Alentejo é a que apresenta a taxa mais elevada do país, seguindo-se a região do Algarve e do Norte. Verifica-se ainda que os homens apresentam uma taxa de mortalidade padronizada por DIC superior ao das mulheres ².

Nas doenças cardiovasculares, a disfunção endotelial é um fator que prediz o risco e o prognóstico de futuros eventos cardiovasculares ³⁻⁵, o que torna recomendável a caracterização do estado da função endotelial e a identificação das possíveis medidas preventivas da doença aterosclerótica, entre elas, a prática do exercício físico como meio de acompanhamento de outras terapêuticas clínicas.

Desta forma, biomarcadores de funcionamento e de inflamação do endotélio, como o óxido nítrico (NO), o fibrinogénio, a interleucina 6 (IL-6) e a proteína c reativa (PCR), são considerados biomarcadores, emergentes nas doenças cardiovasculares, tendo uma relação direta com a progressão do processo de aterosclerose. O NO é um fator vasodilatador dependente do endotélio, o fibrinogénio é um componente essencial na cascata de coagulação (sistema de coagulação), a IL-6 e a PCR revelam indicação de inflamação e encontram-se também associadas às doenças cardiovasculares.

Ao longo desta última década foi possível verificar, com a prática de exercício físico, melhorias na função vasodilatadora do endotélio em indivíduos com doença cardiovascular ⁶⁻¹⁶, assim como ao nível do fibrinogénio, tanto com estudos longitudinais ¹⁷⁻²³ como com estudos transversais ²⁴⁻²⁹. Também na IL-6 e na PCR se verificou uma diminuição destes marcadores com o exercício físico ^{16, 21, 22, 30-34}.

De referir que os estudos longitudinais analisaram até 6 meses as variáveis referidas e os participantes estiveram inseridos em contextos laboratoriais na avaliação do fibrinogénio e do NO, desconhece-se o impacto de um programa com maior duração, aplicado em contexto comunitário, inserido no estilo de vida de pessoas diagnosticadas com diversas patologias cardíacas e fatores de risco cardiovascular e são muito poucos os estudos que utilizaram um grupo de controlo (sem exercício físico).

Desta forma, foi objetivo principal com a presente dissertação, estudar o efeito de um programa de exercício combinado (aeróbio+força) comunitário, na evolução destes marcadores bioquímicos do endotélio, na aptidão física funcional e comparar os seus resultados com uma população de controlo (que não tenha realizado exercício físico).

O presente documento encontra-se dividido em 6 capítulos. No capítulo I, apresenta-se uma revisão da literatura sobre cada marcador e a sua relação com o exercício físico, com a atividade física, com a aptidão física funcional e com a composição corporal, perante diversas patologias cardíacas e fatores de risco cardiovascular.

No capítulo II, faz-se uma descrição detalhada da metodologia seguida na presente investigação, assim como o objetivo, o desenho do estudo, a seleção da amostra, a avaliação das variáveis dependentes e independentes e a análise estatística realizada para o capítulo III.

No capítulo III e IV, são apresentados os resultados e a respetiva discussão das variáveis dos biomarcadores, da aptidão física funcional e do nível de funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia. Primeiramente serão analisados os resultados para se verificar a influência do exercício físico, comparando um grupo de exercício (GE) com um grupo de controlo (GC) e posteriormente serão analisados os resultados das variáveis em estudo, perante todos os indivíduos envolvidos antes da intervenção, para se verificar as relações entre estas mesmas variáveis (comparações e associações).

Por fim no capítulo V e VI apresenta-se a conclusão dos resultados e as limitações desta investigação, respetivamente.

I. REVISÃO DA LITERATURA

Iniciaremos o presente capítulo com a descrição conceptual sobre a disfunção do endotélio e a sua relação com os biomarcadores alvo deste estudo. Seguido da revisão da literatura que tem por objetivo analisar a relação entre cada biomarcador com a atividade física, o exercício físico e a aptidão física funcional em indivíduos com doenças e fatores de risco cardiovascular.

1.1 Disfunção/funcionamento do endotélio

Quando se fala de aterosclerose, tem-se em consideração o endotélio e a sua disfunção vascular, pois o endotélio é uma camada da parede vascular constituída por uma camada única de células que se alinham na superfície luminal em todo o sistema vascular e que auto-regula o transporte de macromoléculas e componentes do sangue, permitindo o controlo do tônus arterial e a manutenção da fluidez sanguínea, sendo um órgão dinâmico, autócrino e parácrino.

O endotélio responde aos sinais químicos e mecânicos do sangue libertando mediadores que modulam o tônus vasomotor, a estrutura vascular, a coagulação e a adesão de monócitos. Para que o endotélio permaneça no seu estado normal é necessário um equilíbrio entre as substâncias e os fatores que modulam a hemostasiologia (pró-trombogénicos e anti-trombogénicos) e o tônus vascular (vasodilatadores e vasoconstrictores), sintetizados pelo próprio endotélio. Existindo um equilíbrio protrombótico e antitrombótico o sangue não coagula no interior dos vasos, evitando assim uma trombogenicidade, determinante para a fluidez sanguínea e para a integridade vascular.

A prevalência dos fatores de risco cardiovascular, nomeadamente o avançar da idade, o hábito tabágico, a hipertensão, a hipercolesterolemia, a diabetes e a obesidade, podem ser uma das situações que contribuem para que o endotélio evolua para um estado disfuncional sistémico (mudança na expressão funcional do endotélio), caracterizado por uma diminuição da vasodilatação dependente do endotélio, pela expressão de sinais pró-inflamatórios, pró-coagulantes, pró-oxidantes e proliferativos. Estas alterações provocam anomalias na perfusão, favorecem o desenvolvimento e a progressão de aterosclerose e estão na origem de eventos cardiovasculares de natureza aterotrombótica.

O NO, o fibrinogénio, a IL-6 e a PCR, podem ser considerados fatores de risco emergentes nas doenças cardiovasculares, tendo uma relação direta com a progressão do processo de

aterosclerose. De seguida será abordado cada um dos biomarcadores e a sua relação com a atividade física, com o exercício físico e com as melhorias da aptidão física.

1.2 Óxido Nítrico -vasodilatador dependente do endotélio

A disfunção do endotélio é caracterizada por uma diminuição da atividade do vasodilatador dependente do endotélio, ou seja de NO, revelando-se uma manifestação de doença vascular ^{35, 36}. Sabe-se que a disfunção endotelial, em pessoas com insuficiência cardíaca crónica (ICC), isquémica ou não isquémica, mediada pela diminuição da produção de NO ³⁷, encontra-se associada ao aumento do risco de mortalidade ³⁸ e à progressão da doença aterosclerótica (desenvolvida a longo prazo), com a possibilidade de futuras complicações cardiovasculares ³⁻⁵. Para se compreender a importância do NO no funcionamento do endotélio, passa-se a explicar as suas características fisiológicas.

O endotélio produz numerosas substâncias entre as quais se inclui o NO que ajuda a manter a hemostasia da parede vascular e a regular a função vasomotora. O NO, também conhecido por monóxido de nitrogénio ou monóxido de azoto foi identificado como sendo um fator relaxante derivado do endotélio (vasodilatador dependente do endotélio) ³⁹⁻⁴¹ e é formado a partir do azoto terminal guanidino da L-arginina ^{39, 42}, por uma família de enzimas, o NO sintase (NOS) ⁴²⁻⁴⁴.

Esta substância sendo um nitrovasodilatador endógeno é secretado pelas células endoteliais, neurais, macrófagos, neutrófilos e hepatócitos ⁴⁴ sob a forma de gás e a sua síntese e secreção provoca uma resposta vasodilatadora no endotélio através do relaxamento do músculo liso vascular ^{39, 43, 45}. Na sua ausência e perante valores baixos, verifica-se a vasoconstrição das células musculares lisas vasculares, a agregação plaquetária, a proliferação do músculo liso vascular e a adesão dos leucócitos, alterações que estão na origem da disfunção endotelial ^{43, 45, 46}.

Os estímulos envolvidos no controle da síntese de NO pelas células endoteliais são, por ordem de importância, os estímulos mecânicos, através das forças de cisalhamento do fluxo sanguíneo (*shear stress*), que atuam como um estímulo que induz no endotélio o aumento da capacidade de transporte da L-arginina (precursora da molécula de NO) de forma a reforçar a síntese de NO ⁴⁶⁻⁴⁸ e a estimulação de recetores localizados nas células endoteliais por substâncias vasodilatadoras, como a ACh ⁴⁴, o ATP, o ADP, a substância P, a bradicinina ⁴⁹, a histamina, a serotonina e a trombina ³⁹.

Na relação deste fator relaxante derivado do endotélio com o avançar da idade, verifica-se que o envelhecimento provoca uma diminuição do fluxo sanguíneo e da condutância vascular proporcionando uma deflação do efeito das forças de cisalhamento do fluxo sanguíneo ⁴⁸ associado a uma diminuição progressiva do NO ^{10, 50-54}, podendo contribuir para uma redução da perfusão muscular e da capacidade funcional ^{55, 57} e para o aumento do risco cardiovascular ⁵.

Outras condições que parecem influenciar uma insuficiente resposta do vasodilatador dependente do endotélio são a obesidade e a resistência à insulina ⁵⁸, mesmo que estas doenças não sejam acompanhadas pela existência de hipertensão ⁵⁹. No entanto, convém salientar que assim como na obesidade, em que se verifica uma diminuição da disponibilidade do NO, também se pode verificar uma diminuição da resposta vasodilatadora dependente do endotélio, em indivíduos que apresentam um baixo valor do IMC ⁶⁰.

Relativamente à avaliação deste fator relaxante derivado do endotélio e quando se procura analisar a influência do exercício neste marcador, a maioria dos estudos, que serão de seguida apresentados, utilizaram diversas e diferentes metodologias da utilizada no presente trabalho (em que se fez a deteção dos produtos estáveis derivados do NO), avaliando assim as características funcionais do endotélio (que segundo os autores são dependentes do NO).

Diversos estudos analisaram a bioatividade do NO medindo a resposta do fluxo sanguíneo (no antebraço), através de pletismografia *strain gauge*, à infusão intra-arterial de agentes que modificaram a resistência vascular periférica. Nesta técnica foi realizada uma avaliação ao pico de resposta vasodilatadora (hiperemia reativa) do antebraço após a infusão de: **1)** ACh, neurotransmissor que estimula a libertação de NO das células endoteliais ^{39, 42} **2)** nitroprussiato de sódio ($\text{Na}_2[\text{Fe}(\text{CN})_5\text{NO}]\cdot 2\text{H}_2\text{O}$), um sal que serve como fonte de NO e é um potente vasodilatador, **3)** N^G -Monometil-L-arginina (L-NMMA), um derivado da arginina que inibe a síntese de NO provocando uma diminuição da sua produção e consequentemente uma redução do fluxo sanguíneo ^{6-9, 61-63} e **4)** NOS [que catalisa a formação do NO ^{42, 43}] ^{23, 64, 65}. Estes estudos compararam os valores obtidos em repouso com a resposta do fluxo sanguíneo (numa artéria do antebraço) após a infusão de doses incrementadas das substâncias acima mencionadas. Este método permitiu uma avaliação da capacidade de alteração da resistência vascular e da vasodilatação do endotélio quando este foi exposto a diferentes concentrações de NO.

Outros trabalhos utilizaram como metodologia de avaliação a ultrassonografia de alta resolução vascular externa, que mediu o diâmetro da artéria braquial em repouso e o comparou com situações de hiperemia reativa em resposta a diferentes estímulos externos, tais como a administração de nitroglicerina sublingual (GTN)^{12, 35, 66, 67} ou de ACh⁶⁷.

Qualquer que fosse a metodologia de avaliação utilizada, todos os estudos partiram do princípio que a libertação do NO foi provocada pelo aumento de fluxo sanguíneo (provocando um aumento de tensão das forças de cisalhamento nas células endoteliais), contribuindo assim para uma resposta vasodilatadora do endotélio^{46, 62, 65}.

1.2.1 Óxido Nítrico e exercício físico

Perante uma análise de estudos realizados ao longo da última década (e que serão de seguida apresentados), constatou-se que a prática de exercício físico se encontrou associado a uma melhoria na função vasodilatadora do endotélio não só em indivíduos com doença cardiovascular, mas também em indivíduos com fatores de risco de doença cardiovascular⁶⁻¹⁶. Relativamente à magnitude da biodisponibilidade do NO, observou-se que os indivíduos que apresentavam uma função endotelial comprometida foram mais suscetíveis a essa melhoria do que os indivíduos aparentemente saudáveis^{63, 68, 69}.

Estudos realizados com doentes hipertensos, verificou-se que a prática de exercício físico aeróbio diário aliada a uma dieta rigorosa (para perda de peso) conduziu a uma melhoria da pressão arterial sistólica e diastólica, a uma diminuição do stress oxidativo e a um aumento da biodisponibilidade do NO (verificando-se um aumento da excreção de NO metabólico pela urina; NO_x), diminuindo por isso o risco de progressão da aterosclerose⁷⁰.

Também em diabéticos tipo 1 (DT1) e tipo 2 (DT2) observaram-se melhorias nos indicadores de resistência à insulina e um aumento da resposta vasodilatadora à acetilcolina (ACh), após a participação em um programa aeróbio de exercício físico⁶⁴.

Paralelamente, quando se analisam em indivíduos com excesso de peso, que se submeteram ao exercício físico com os que não se submeteram, verificou-se nos indivíduos que não praticaram exercício físico, um efeito inverso na melhoria da atividade vasodilatadora do endotélio^{48, 71}, havendo inclusivé uma diminuição da atividade do NO, enquanto nos indivíduos que se sujeitaram a um programa de exercício físico verificou-se um aumento da atividade do NO⁷¹.

Sabe-se ainda que a prática regular de exercício físico aeróbio^{7, 11, 54, 57, 72, 73} ou de exercício de força muscular⁷⁴ pode retardar a perda associada à idade que se tem vindo a verificar na resposta vasodilatadora do endotélio. Verificou-se inclusive, que os indivíduos que foram submetidos a um treino de força não apresentaram a diminuição do fluxo sanguíneo periférico esperada com o envelhecimento^{57, 73}, tendo mesmo apresentado um aumento de 55-60% do fluxo sanguíneo e da condutância vascular⁷⁴.

Após uma abordagem sobre a influência do exercício físico na vasodilatação do endotélio, pela produção de NO, apresenta-se agora uma análise mais específica do exercício físico, nomeadamente sobre o tipo de exercício, intensidade e duração.

1.2.1.1 Óxido Nítrico e tipo de exercício físico

O princípio que rege o aumento da resposta vasodilatadora do endotélio parece estar dependente da massa muscular solicitada durante a sessão de treino^{61, 62, 75, 76}, sendo que, o exercício que envolve maior massa muscular e com maior volume de treino é suscetível de produzir melhorias (vasodilatação) endoteliais sistémicas⁶⁸. No entanto, o tipo de exercício parece não influenciar a adaptação verificada pelo endotélio, pois independentemente do tipo de treino aplicado [aeróbio, combinado (aeróbio+força) ou de força resistência], verificaram-se sempre melhorias na função vasodilatadora endotelial, como se pode constatar pelos resultados dos estudos de seguida apresentados.

Fazendo uma abordagem ao exercício físico predominantemente de resistência aeróbia (quadro 1.1), verificou-se que este tipo de esforço provocou benefícios na resposta vasodilatadora, não só em indivíduos com DAC, em indivíduos após recente enfarte de miocárdio, com ICC, com síndrome metabólico, em indivíduos hipertensos, como também em normotensos e saudáveis.

Quadro 1.1- Influência do exercício aeróbio na resposta vasodilatadora

<i>Estudos</i>	<i>Prescrição do Exercício</i>	<i>Indivíduos</i>	<i>Resultados</i>	<i>Artéria Avaliada</i>
77	4 semanas de exercício aeróbio, a 80% do VO2 máx. durante 10 min realizados 6 vezes por dia em todos os dias no hospital	DAC	aumento em 29% da velocidade do pico do fluxo sanguíneo em resposta à ACh	coronária
77	4 semanas de exercício aeróbio, a 80% do VO2 máx. durante 10 min. realizados 6 vezes por dia em todos os dias no hospital	DAC	aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo em $56 \pm 8\%$	interna mamária
78	4 semanas de exercício aeróbio, durante 10 min., 3 vezes por dia realizados todos os dias no hospital. Estudo não mencionou a intensidade.	DAC	aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo de $2,8 \pm 0,2\%$ para $3,6 \pm 0,2\%$	coronária epicárdia
12	4 semanas de exercício aeróbio, a 75% da FC _{pico} durante 50 min., realizados 4 dias por semana	recente enfarte do miocárdio	aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo de $4,5 \pm 2,6\%$ para $9,9 \pm 2,5\%$	artéria braquial
67	4 semanas de exercício aeróbio, a 70% do VO2 máx., durante 10 min., realizado 6 vezes por dia, em todos os dias que estiveram no hospital	ICC	aumento da resposta vasodilatadora mediado pela ACh, de 33 ± 10 para $127 \pm 25 \mu\text{m}$; em comparação com o grupo de controlo	braquial
79	6 meses de exercício aeróbio, a 70% do VO2 máx., durante 10 min., realizados 6 vezes por dia em 5 dias da semana (home based)	ICC	aumento do fluxo de sangue periférico (203%) em resposta à ACh (de 152 ± 79 para $461 \pm 104 \text{ mL/min por } 100 \text{ ml de tecido}$)	femoral
13	12 semanas de exercício aeróbio, a 90-95% da FC _{máx.} intervalado com 70% FC Máx. durante 45 min., realizados 3 dias por semana	com síndrome metabólico	aumento do fluxo sanguíneo em 2%	braquial
23	12 semanas de exercício aeróbio, a 75%-85% da FC _{máx.} durante 60 min., realizados 3 dias por semana	hipertensos	aumento do transporte da L-arginina de 36 ± 4 para $52 \pm 5 \text{ pmol}/10^9 \text{ células/min}$ associado a este aumento verificou-se um aumento da síntese de NO, como resultado do transporte da L-arginina e da ativação da enzima óxido nítrico sintase (NOS)	braquial
65	12 semanas de exercício aeróbio, (caminhada) durante 30 min., realizados 5 a 7 dias por semana	normotensos hipertensos	aumento da vasodilatação do endotélio, através de um aumento da libertação de óxido nítrico pela ACh de $25,8 \pm 9,8$ para $32,3 \pm 11,2 \text{ mL/min por } 100 \text{ ml de tecido}$	braquial

Mas não foi só o exercício aeróbio que produziu melhorias na função endotelial, de facto, os estudos que utilizaram o treino combinado (de exercício aeróbio com força resistência) também observaram melhorias na função vasodilatadora do endotélio em indivíduos com DAC, após um recente enfarte de miocárdio, com ICC, com hipercolesterolemia, com síndrome metabólico e com diabetes, como se verifica no quadro 1.2.

Quadro 1.2- Influência do treino de exercício combinado na resposta vasodilatadora

<i>Estudos</i>	<i>Prescrição do Exercício</i>	<i>Indivíduos</i>	<i>Resultados</i>	<i>Artéria Avaliada</i>
80	8 semanas de exercício aeróbio (75%-85% $FC_{máx.}$) + força resistência (55%-65% 1RM), durante 45-60 min., em 3 dias por semana	DAC	aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo de $3,0 \pm 0,8\%$ para $5,7 \pm 1,1\%$	braquial
12	4 semanas de exercício aeróbio, a 75% da $FC_{pico.}$ + força resistência (60% 1 RM) durante 50 min., em 4 dias por semana	recente enfarte do miocárdio	aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo de $4,4 \pm 4\%$ para $10,8 \pm 3\%$	braquial
6	8 semanas de exercício aeróbio (70%-85% $FC_{máx.}$) + força resistência (55%-65% 1RM), durante 1 hora, em 3 dias por semana	ICC	aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo de $2,9 \pm 2,7$ para $33,5 \pm 3,1$ ml.100ml ⁻¹	braquial
8	8 semanas de exercício aeróbio (75%-85% da $FC_{máx.}$) + força resistência durante 45-60 min., em 3 vezes por semana	hipercolesterolemia	aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo de $3,7 \pm 1,1\%$ para $7,2 \pm 1,4\%$	braquial
13	12 semanas de exercício aeróbio, a 90-95% da $FC_{pico.}$ intervalado com 70% $FC_{pico.}$ durante 45min., em 3 dias por semana + força resistência (60-80%), em 1 dia por semana	síndrome metabólico	aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo em 3%	braquial
81	8 semanas de exercício aeróbio (75%-85% $FC_{máx.}$) + força resistência (55%-65% 1RM), durante 60 min., em 3 dias por semana	diabetes	aumento da vasodilatação mediada pelo fluxo de $1,7 \pm 0,5\%$ para $5,0 \pm 0,4\%$	braquial

De acordo com um estudo realizado¹² o treino combinado pode ter proporcionado um aumento do efeito das forças de cisalhamento, o que provocou um aumento da liberação do NO, como resultado não só do aumento do fluxo sanguíneo com também de outras variáveis hemodinâmicas como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial que podem ter atuado nas paredes dos vasos.

Apesar de se terem verificado melhorias na dilatação dos vasos com qualquer dos tipos de treino apresentados, Okamoto et al.¹⁴ procuraram ainda verificar a influência do treino aeróbio, realizado antes ou depois do treino de força resistência, na função endotelial e concluíram que o treino aeróbio realizado antes do treino de força resistência não favoreceu tanto a função vascular, como quando realizado depois, pois verificaram apenas melhorias no aumento da dilatação do fluxo quando o exercício aeróbio realizou-se depois do exercício de força resistência. Para estes autores, o treino aeróbio realizado depois do treino de força pode intensificar os efeitos do treino.

No que diz respeito apenas ao treino moderado de força resistência, verificou-se melhorias no fluxo sanguíneo ou da condutância vascular em indivíduos com ICC⁸², em indivíduos de meia-idade e em idosos aparentemente saudáveis⁷⁴. Segundo Vona et al.¹² estes resultados são úteis para encorajar tanto os doentes como os profissionais de saúde a utilizar o treino de força resistência nos seus programas de reabilitação cardíaca.

1.2.1.2 Óxido Nítrico, intensidade e duração do exercício físico

A interpretação da relação entre intensidade do exercício aeróbio e suas adaptações torna-se difícil explicar devido à diversidade de metodologias utilizadas, nomeadamente na expressão da função endotelial. Os resultados não apresentaram uma intensidade específica que proporcionasse melhorias na resposta vasodilatadora do endotélio, pois à exceção da realização de exercícios aeróbios de baixa intensidade ⁹, os exercícios realizados quer a uma intensidade moderada quer a uma intensidade elevada (incluindo o treino intervalado) provocaram melhorias na capacidade vasodilatadora do endotélio, tanto em indivíduos saudáveis como em indivíduos com doença ou fatores de risco cardiovascular.

Desta forma, em militares saudáveis ⁸³, em indivíduos com ICC ⁸⁴ e com síndrome metabólico ¹³ verificou-se melhorias na resposta vasodilatadora do endotélio com o treino intervalado. No entanto, se por um lado, o treino aeróbio de alta intensidade proporcionou melhorias na resposta vasodilatadora endotelial, por outro lado, há quem defenda que o exercício aeróbio realizado a uma intensidade moderada e não a uma intensidade ligeira ou elevada, foi responsável pelo aumento da vasodilatação do endotélio através do aumento da produção de NO em adultos saudáveis ⁹. Também em indivíduos normotensos e em indivíduos hipertensos se verificou um aumento da libertação de NO, pela ACh ⁶³, com o exercício físico aeróbio contínuo e moderado.

Em relação ao treino da componente de força muscular todas as metodologias selecionadas utilizaram uma intensidade moderada nos seus estudos e verificaram uma melhoria da função endotelial quer seja em indivíduos com DAC ⁸⁰, após um recente enfarte do miocárdio ¹², com ICC ⁶, com diabetes ⁸¹ e com hipercolesterolemia ⁸.

Em relação ao tempo de duração dos programas de exercício físico, há estudos, em que as melhorias na função vasodilatadora endotelial se verificaram ao fim de 8 semanas ^{6, 8, 80}, de 12 semanas ^{9, 13, 23, 63, 82, 83} e de 6 meses ⁷⁹. Em estudos realizados com indivíduos com ICC ^{67, 79} e com DAC ^{12, 77, 78} as melhorias na função vasodilatadora do endotélio surgiram logo após 4 semanas do início do exercício físico aeróbio. No entanto a função endotelial retornou aos valores iniciais, 4 a 8 semanas após a interrupção do treino em indivíduos com ICC ⁶, com DAC ⁸⁰ e em indivíduos após enfarte de miocárdio ¹², o que reforça a necessidade de uma intervenção para toda a vida.

Salienta-se que o estudo que analisou por mais tempo a influência do exercício físico teve a duração de 6 meses, pelo que seria interessante a realização de um estudo mais alargado no

tempo (1 ano) para se verificar o comportamento deste biomarcador, após a adoção de um estilo de vida mais ativo em indivíduos com doença cardiovascular.

Assim se conclui, perante os estudos apresentados que, independentemente das artérias estudadas (braquial, radial, femoral, interna mamária ou coronárias epicárdicas) e da continuidade dos programas de exercício (4, 8, 12 semanas ou 6 meses), a prática regular de exercício físico aeróbio (moderado ou intenso) contínuo ou intervalado, assim como o exercício combinado (aeróbio com força resistência) ou o exercício moderado de força resistência provocaram melhorias sistêmicas na função vasodilatadora dependente do endotélio.

1.2.1.3 Óxido Nítrico, exercício e aptidão física

Embora se constate que a prática regular de exercício físico aeróbio possa provocar uma alteração na vasodilatação dependente do endotélio, interessa saber se essas alterações são mediadas pela aptidão física.

Os resultados dos estudos a seguir apresentados, levantam a possibilidade de a resistência aeróbia estar relacionada com a função endotelial e que esta apresenta uma associação inversa com o aumento da espessura máxima da íntima-média. Verificou-se que a melhoria da resistência se encontra relacionada com uma progressão mais lenta da aterosclerose em homens ⁸⁵.

De igual modo, a capacidade de dilatação das artérias parece estar relacionada com a aptidão aeróbia, não só em indivíduos com DAC ⁶⁶, com ICC ^{67, 82}, em sujeitos obesos com diabetes tipo 1 (DT1) e diabetes tipo 2 (DT2) ⁶⁴, assim como em idosos aparentemente saudáveis ⁸⁶, pois verificou-se que a melhoria da aptidão aeróbia se encontrou associada às melhorias na função vasodilatadora do endotélio, como resultado do treino.

Embora os estudos com crianças e adolescentes não tenham sido alvo desta tese, importa compreender que a importância do desenvolvimento desta capacidade deve ser mantida desde estas idades até à idade madura ⁸⁷, pois verificou-se a normalização da função circulatória em adolescentes obesos através do treino combinado ⁸⁸. Segundo os autores este tipo de exercício provocou uma melhoria na força muscular, na aptidão aeróbia e na composição corporal destes adolescentes e um aumento na capacidade vasodilatadora do endotélio.

A maioria dos estudos que se tem vindo a analisar, referiram-se principalmente à influência do exercício aeróbio na função cardíaca e na resposta vasodilatadora endotelial,

estabelecendo uma associação entre estes dois parâmetros. Relativamente à força muscular, não se encontrou, com o treino moderado de força resistência, uma associação significativa entre as melhorias do fluxo sanguíneo ou da condutância vascular e as melhorias da força muscular, quer em indivíduos com ICC⁸², quer em indivíduos de meia-idade e em idosos aparentemente saudáveis⁷⁴.

No que diz respeito à composição corporal, os resultados não são consensuais, pois em hipertensos constatou-se que a prática de exercícios predominantemente aeróbios aumentou o transporte da L-arginina e associado a este aumento verificou-se ainda um aumento da síntese de NO e uma diminuição do IMC, do PC e das pregas adiposas²³, em indivíduos que apresentavam fatores de risco cardiovascular, o exercício físico diário aliado a uma dieta rigorosa (para perda de peso) contribuíram para uma diminuição do IMC e para um aumento da biodisponibilidade do NO (verificou-se um aumento da excreção de NO metabólico pela urina), diminuindo desta maneira o risco de progressão da aterosclerose⁷⁰. No entanto com outros sujeitos que apresentavam doença e/ou fatores de risco cardiovascular constatou-se, com o exercício físico, um aumento do fluxo sanguíneo como resposta à ACh, mas não se verificou uma alteração significativa nos valores dos lípidos plasmáticos, na pressão arterial, na glucose sanguínea, no PC ou no IMC⁸⁹.

1.3 Fibrinogénio

Outro dos marcadores que caracterizam a existência de uma disfunção do endotélio é a presença de valores elevados de fibrinogénio. O fibrinogénio é uma importante glicoproteína hexamérica, de fase aguda, codificada por 3 genes - FGA, FGB e FGG - localizados no braço longo do cromossoma 4 e produzido no fígado^{17, 90}. Sendo o precursor da fibrina (que resulta da ação da trombina sobre o fibrinogénio)⁹⁰⁻⁹², o fibrinogénio é um componente essencial na cascata de coagulação, estando envolvido nas etapas finais da coagulação e desempenha um papel vital em certos processos fisiopatológicos, como a inflamação⁹³, a aterogénese (formação da placa de ateroma no endotélio) e a trombogénese (formação de trombos) na corrente sanguínea^{90, 94}. Esta glicoproteína com um peso molecular de aproximadamente 340 kDa, deve encontrar-se no plasma numa concentração compreendida no intervalo de 200 a 400 mg/dL⁹⁵.

Segundo Kamath & Lip⁹⁰ o fibrinogénio: **1)** aumenta a viscosidade sanguínea, pois é uma das principais proteínas que contribui para a viscosidade do plasma⁹²; **2)** converte-se em fibrina e promove a agregação das plaquetas, pois liga-se especificamente às plaquetas

ativas, através da glicoproteína, contribuindo para a agregação das plaquetas⁹¹⁻⁹³; **3)** modula a função endotelial; **4)** promove a proliferação e a migração das células musculares lisas; **5)** ao converter-se em fibrina liga-se às lipoproteínas e em especial às LDL e retêm os lípidos na placa de ateroma e **6)** interage na ligação do plasminogénio ao seu recetor.

A sua concentração plasmática aumenta com a idade^{17, 26, 96-100}. Os valores são significativamente mais elevados nos indivíduos com mais de 60 anos, em ambos os géneros, do que nos indivíduos jovens^{101, 102} e aumentam cerca de 25 mg/dL por década, atingindo depois dos 65 anos valores de concentração superiores a 320 mg/dL¹⁰². Em todos os escalões etários, os valores de fibrinogénio são mais elevados nas mulheres do que nos homens^{96, 98, 103} e aumentam após a menopausa^{17, 26}, em especial nas mulheres com uma vida mais sedentária²⁶.

Na relação entre os níveis de fibrinogénio e a aterosclerose verificou-se que os valores foram mais elevados nos sujeitos que apresentaram doença cardiovascular comparativamente com os indivíduos saudáveis⁹². Desta forma, a elevação dos valores desta proteína e de viscosidade sanguínea pode ser observado em pessoas com diferentes patologias, nomeadamente: angina de peito crónica e estável¹⁰⁴, episódio de isquémia transitória¹⁰⁵, enfarte do miocárdio¹⁰⁶ e AVC¹⁰⁶⁻¹⁰⁸. Mesmo em doentes com diagnóstico clínico de angina, os valores plasmáticos de fibrinogénio foram mais elevados em pessoas com angina de peito instável do que em pessoas com angina de peito estável¹⁰⁹, contribuindo para a progressão da doença. Estes valores foram mais elevados em indivíduos diabéticos com doença coronária, comparativamente aos que só têm diabetes ou doença coronária¹¹⁰.

No estudo *European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities*¹¹¹ a elevação dos valores de fibrinogénio foi considerado como um forte fator de risco, especificamente em indivíduos diagnosticados com DAC. Nestes doentes, a relação de incidência de futuros eventos coronários, com níveis plasmáticos de fibrinogénio elevados foi superior aos níveis de colesterol LDL¹¹¹. Tanto neste, como em outros estudos mais recentes^{94, 99, 100, 112-115} o fibrinogénio foi considerado como um fator de risco de doenças cardiovasculares e encontrou-se associado à pressão arterial, à adiposidade, ao hábito tabágico e à diabetes^{92, 99, 116-118}. De todos os fatores de risco mencionados, o hábito tabágico foi o fator de risco que mais influenciou a elevação dos níveis de fibrinogénio plasmático^{98, 119}. Para exemplo desta constatação, verificou-se que as mulheres pós-menopausa fumadoras apresentaram valores de fibrinogénio mais elevados do que as não fumadoras¹⁷. O fibrinogénio apresentou ainda uma correlação direta com o colesterol total, o colesterol das LDL e os triglicéridos^{17, 92, 98}.

^{117, 119} e uma correlação inversa com a concentração de colesterol das HDL ^{17, 98, 117, 119} e o consumo moderado de álcool ^{96, 120}.

Em ambos os géneros, o risco de acidente vascular isquémico nas artérias coronárias e de AVC aumentou progressivamente quando os valores, de fibrinogénio, ultrapassaram o intervalo de 180 a 450 mg/dL ¹¹⁶. Utilizar os valores de fibrinogénio como referência clínica, permite identificar nos sujeitos com DAC, o risco acrescido de virem a sofrer um evento trombótico ⁹². Os valores de fibrinogénio encontram-se elevados perante estados de inflamação da parede vascular ^{92, 93} e valores baixos de fibrinogénio plasmático estão associados a um baixo risco de aterosclerose e de trombose pois alteram favoravelmente a viscosidade do sangue e a adesão e a agregação das plaquetas ¹¹⁸.

1.3.1 Fibrinogénio e atividade física

Resultados de diversos estudos longitudinais ¹⁷⁻²³ e transversais ²⁴⁻²⁹ apontaram para uma diminuição dos valores de fibrinogénio com a prática de atividade física. Esta associação entre o fibrinogénio e a atividade física parece ser independente da idade e do género, pois verificou-se em adultos ^{21, 22, 24, 27, 29, 121} e em idosos ativos ^{25, 29, 122}, incluindo mulheres ativas após a menopausa ^{17, 26}, uma vez que estas populações apresentaram valores mais baixos de fibrinogénio, quando comparados com os seus pares sedentários. No entanto, apesar desta observação, convém salientar que a atividade física apenas retardou, não evitou, um aumento associado à idade. Esta associação reforça a conceção de que a atividade física pode contrariar a evolução deste fator de risco ²⁶.

Para dar relevo à importância de um estilo de vida ativo na diminuição dos valores de fibrinogénio, um estudo longitudinal ¹²³, que seguiu durante vinte anos 4252 sujeitos, inicialmente com idades compreendidas entre os 40 e os 59 anos e que acabaram o estudo com 60 a 79 anos, constatou que, mesmo ajustado à idade, a atividade física apresentou uma relação inversa significativa de dose-resposta com o fibrinogénio. Este estudo demonstrou ainda que esta relação foi similar nos indivíduos com e sem patologias cardiovasculares, em fumadores e em não fumadores, assim como em indivíduos obesos e não obesos.

Nos indivíduos com doença cardiovascular, os valores de fibrinogénio diminuíram em cerca de 40% com o aumento da atividade física ¹²³, verificando-se também uma diminuição dos valores de fibrinogénio em indivíduos com hipertensão ²³, com ICC ¹²⁴, com angina de peito estável ¹²⁵ e com episódio recente de enfarte de miocárdio ¹²⁶.

Recentemente constatou-se que o risco de doenças cardiovasculares, mediado por fatores hemostáticos no qual o fibrinogénio esteve incluído, diminuiu perante a realização regular de atividades moderadas (pelo menos 30 minutos por dia realizadas 5 vezes por semana) ²².

Se por um lado a atividade física diminui os valores de fibrinogénio, o sedentarismo foi considerado como um dos principais fatores para o seu aumento ^{21, 22, 119, 127}, com todas as consequências que daí advém.

1.3.2 Fibrinogénio e exercício físico

De seguida apresenta-se a resposta aguda e a adaptação crónica do fibrinogénio perante o exercício aeróbio, mais especificamente ao nível da intensidade. Salienta-se que os estudos de seguida reportados deram um maior destaque ao exercício aeróbio como variável independente aplicada nas suas metodologias de trabalho e que as adaptações crónicas à intensidade do exercício verificaram-se desde as 10 semanas até aos 6 meses, pelo que, seria pertinente, verificar a resposta desta proteína perante o treino aeróbio combinado com força resistência e a sua adaptação ao fim de 1 ano de exercício físico.

Assim sendo, e em relação à resposta aguda desta proteína perante uma sessão de exercício, verificou-se que o exercício aeróbio intenso em adultos saudáveis ^{18, 128, 129} e em idosos saudáveis ¹⁹, provocou inicialmente um aumento acentuado dos seus valores, que se mantiveram elevados durante as 48 horas seguintes. Em adultos saudáveis, o aumento da atividade fibrinolítica do sangue e dos níveis de fibrinogénio com o exercício aeróbio intenso resultou de um efeito da hemoconcentração sanguínea, caracterizado pelo aumento da densidade, da viscosidade e do número de eritrócitos por unidade de volume de sangue ¹²⁹.

Em pessoas com doença cardiovascular a resposta aguda ao exercício foi evidenciada por um aumento dos valores do fibrinogénio ^{20, 124, 130}, nomeadamente nos indivíduos com fibrilhação auricular ^{20, 130} e com ICC ¹²⁴. O exercício físico realizado até à exaustão aumentou nestes indivíduos a viscosidade do sangue e o hematócrito, que se mantiveram elevados vinte minutos após o fim da sessão, com uma simultânea alteração da atividade fibrinolítica ^{124, 130}. No entanto, esta resposta aguda diminui com o treino regular, tornando-se assim uma adaptação crónica desejável provocada pelo exercício ^{18, 19, 131}.

Feita uma análise ao comportamento desta proteína com o exercício aeróbio intenso, interessa também saber qual foi a resposta aguda ao exercício aeróbio moderado. Sabe-se que esta proteína se comportou de maneira diferente perante o exercício aeróbio intenso ou moderado, pois ao contrário do exercício intenso, a uma intensidade moderada não se

verificaram efeitos pró-coagulantes²⁰. Os valores de fibrinogénio não aumentaram perante o exercício físico moderado^{20, 132} e esta intensidade de esforço teve um efeito inibidor na agregação das plaquetas^{125, 132, 133}, contrariando a formação de trombogenicidade¹³⁴.

Relativamente às adaptações crónicas perante o exercício, não se encontraram muitos estudos que fizessem uma análise sobre a influência de programas contínuos de exercício com intensidades elevadas nestas populações, de forma a constatar-se qual seria a adaptação crónica nos valores desta proteína. Sabe-se que em indivíduos com hipertensão ligeira se verificou uma diminuição dos valores de fibrinogénio, assim como dos valores de pressão arterial sistólica e diastólica com o exercício aeróbio intenso, realizado durante 3 meses¹³¹.

Em idosos aparentemente saudáveis e no que diz respeito a uma adaptação crónica, não se verificou claramente um consenso sobre a influência do exercício intenso de 6 meses nesta proteína, pois tanto provocou uma redução de 13% dos valores de fibrinogénio¹⁹, como um aumento de 6%¹³⁵.

Relativamente à intensidade moderada, em adultos saudáveis^{135, 138} e em pessoas com hipertensão²³, um programa moderado de exercício aeróbio provocou uma diminuição dos valores de fibrinogénio^{132, 134, 136, 137}, tal como em pessoas que recuperaram de um enfarte de miocárdio¹²⁶ e com angina de peito estável¹²⁵, onde se verificou um efeito de supressão do sistema de coagulação, pois o exercício físico moderado suprimiu a agregação das plaquetas.

1.3.2.1 Fibrinogénio, exercício físico e aptidão física

À semelhança do que se constatou nos estudos sobre o NO, também se verificou uma melhoria (diminuição dos valores) nos valores de fibrinogénio, com a prática do exercício físico e o aumento da aptidão aeróbia.

Após análise de um estudo transversal, verificou-se uma relação inversa entre o consumo máximo de oxigénio e o fibrinogénio, depois de ajustado à idade, ao IMC, aos fatores de risco cardiovascular e às variáveis relacionadas com o estilo de vida¹³⁸.

Esta relação, perante resultados dos estudos longitudinais, deve ser analisada com algum cuidado e tendo em consideração a idade das pessoas, pois apesar de um programa aeróbio intenso ter proporcionado, em idosos saudáveis, um aumento do VO_2 máx. e uma redução de 13% dos valores de fibrinogénio¹⁹, em indivíduos dos 18 aos 65 anos, a melhoria observada na aptidão aeróbia não se encontrou associada a uma melhoria dos níveis de fibrinogénio¹³⁷.

Estes estudos mencionados analisaram, no entanto, adultos e idosos saudáveis e apesar dos estudos com doentes cardiovasculares, constatarem com o exercício uma clara melhoria dos valores desta proteína, nomeadamente com o exercício aeróbio, não mencionaram no entanto, se existiu alguma associação significativa, entre a aptidão aeróbia e o fibrinogénio. Seria assim pertinente verificar se esta associação se mantém em doentes cardiovasculares e perante o exercício combinado.

No que diz respeito à relação entre os níveis de fibrinogénio e a composição corporal verificou-se, em homens e em mulheres, uma correlação direta com o IMC^{17, 96, 98} e entre esta mesma proteína e o perímetro da cintura (PC)^{96, 98, 100}. Em indivíduos com hipertensão, o exercício aeróbio provocou não só uma diminuição dos valores de fibrinogénio, como também uma diminuição dos valores de % MG, PC e IMC²³.

1.4 Interleucina 6 (IL-6) e Proteína C Reactiva (PCR)

Para além dos marcadores de funcionamento do endotélio, existem ainda marcadores que revelam indicação de inflamação e que estão também associadas às doenças cardiovasculares, nomeadamente a IL-6 e a PCR.

A IL-6 sendo uma citocina é produzida por células do sistema imunitário (monócitos, macrófagos, linfócitos e fibroblastos) e a sua mensuração pode ser muito útil clinicamente, pois serve como um importante mediador no processo inflamatório.

Entre as substâncias antitrombóticas que modulam a hemostasiologia podemos também encontrar a PCR, que é uma proteína de fase aguda, de origem hepática, sintetizada em grande parte sob a influência da IL-6. É um sensível marcador de inflamação e encontra-se associado às doenças cardiovasculares, sendo recomendado como o principal marcador de inflamação na investigação e na prática clínica¹³⁹. Em indivíduos saudáveis, a PCR é uma proteína que pode ir até aos 5 mg/L¹⁴⁰.

A maioria das informações sobre as citocinas provêm de estudos sobre infeção aguda e lesão tecidual, porque sendo elas pró e/ou anti-inflamatórias, são consideradas elementos dinâmicos na resposta inflamatória. As citocinas são libertadas no local da inflamação (causada por um agente patogénico infeccioso ou por uma lesão traumática) e facilitam o influxo de neutrófilos, linfócitos, monócitos e outras células que participam na depuração do antigénio e na cura. A resposta inflamatória local é acompanhada por uma resposta sistémica conhecida como a resposta de fase aguda.

Perante o envelhecimento, verificou-se o aumento na circulação sanguínea de marcadores inflamatórios como a IL-6 e a PCR^{99, 100, 141-144}. Quando comparados com indivíduos adultos jovens, os idosos apresentaram valores superiores de IL-6¹⁴³. Os fatores de risco (como o tabagismo, infeções e obesidade), os fatores genéticos e o declínio da função das hormonas sexuais contribuem para a existência de uma atividade sistémica de inflamação crónica de baixo grau¹⁴². A IL-6 e a PCR apresentaram também valores mais elevados nos indivíduos fumadores do que nos não fumadores¹⁴⁵.

Na comparação entre os géneros, as mulheres apresentaram valores de IL-6 mais baixos do que os homens¹⁴⁵ e o nível de PCR observado foi significativamente superior nas mulheres após a menopausa¹⁴⁶.

Níveis elevados de PCR estiveram não só associados a um risco superior de DAC^{147, 148}, como também de DAP¹⁴⁹ e de AVC¹⁵⁰. Na doença instável das artérias coronárias, os valores elevados de PCR estiveram fortemente relacionados com o risco, a longo prazo, de morte por causas cardíacas¹⁵¹. Verificou-se ainda que os doentes com fibrilhação auricular apresentaram também níveis elevados de IL-6 sugerindo um estado de inflamação¹⁵².

Conhecer os marcadores sistémicos de inflamação parece ser útil para avaliar o risco para doenças cardiovasculares e o risco de mortalidade, pois diversos estudos observaram uma forte associação entre estes dois indicadores inflamatórios e outros fatores de risco de doenças cardiovasculares, tais como a hipertensão arterial, a diabetes, o álcool, o colesterol das LDL e o IMC, o fibrinogénio, o sedentarismo e os antecedentes familiares^{99, 112-115, 153-155}, prevendo um aumento do risco de um futuro enfarte do miocárdio¹⁴⁸.

Ridker et al.¹⁴⁷ acrescentam que a quantificação da PCR em conjunto com o colesterol da LDL proporcionam melhor informação do que quando utilizados separadamente. No que diz respeito ao risco de mortalidade, avaliar o nível de IL-6 torna-se útil para identificar, nos indivíduos com doenças cardiovasculares, a possibilidade de risco de mortalidade^{141, 156-158}.

Atualmente, considera-se que a aterosclerose é consequência de uma inflamação crónica de baixo grau nas artérias, formando uma placa que pode progredir para um trombo¹⁵⁹. Neste processo, as células endoteliais são alvo de citocinas¹⁵⁹ e a IL-6 pode ser um fator de risco para manifestações tromboembólicas¹⁴² e para a destabilização da placa aterosclerótica^{160, 161}.

As placas ateroscleróticas podem ser frágeis e vulneráveis à rutura representando um fator de risco para um acidente vascular isquémico. Ao verificar-se a relação entre o elevado nível

de IL-6 e de PCR e a ecogenicidade (medido por densitometria acústica) das placas na carótida, constatou-se que os valores elevados destas proteínas estiveram associados a uma baixa ecogenicidade da carótida, sugerindo uma associação direta entre a inflamação e o potencial risco de rutura das placas ¹⁶¹. Noutros estudos verifica-se ainda que existiu uma relação entre a PCR e os marcadores de disfunção endotelial (nomeadamente fator von Willebrand, fibronectina e ativador de plasminogénio tecidual e celular) ¹⁶² e entre a PCR e o fibrinogénio e a troponina T ¹⁵¹.

Mas a influência deste marcador na saúde não fica só por aqui, elevados níveis de IL-6 e de PCR revelaram-se fortemente relacionadas com a obesidade ^{145, 146, 162-165}. A PCR apresentou ainda valores elevados nas doenças de síndrome metabólica ^{163, 164}, tornando-se, segundo Ridker et al. ¹⁶³, uma informação clínica de prognóstico de doença de síndrome metabólico. Também na hipertensão arterial, estudos constataram uma significativa associação entre valores altos de tensão arterial e de IL-6 ^{164, 166} e de PCR ^{162, 167}, o que sugere que a hipertensão é, em parte, uma doença inflamatória.

1.4.1 IL-6, PCR, atividade física e exercício físico

Quando se analisou a influência da prática do exercício físico e do sedentarismo nos níveis de IL-6 e de PCR e se verificaram os resultados dos estudos transversais com os dos estudos longitudinais não se verificou claramente um consenso, pois os resultados reportados a partir de vários estudos têm sido divergentes devido a diferenças encontradas nas populações estudadas, nos protocolos de exercício e no tipo de estudos realizados. Enquanto os estudos transversais demonstraram claramente uma associação entre o sedentarismo e a inflamação sistémica de baixo grau, em indivíduos adultos saudáveis ^{25, 127, 146, 154, 168-170}, em idosos ^{127, 141, 171, 172} e em indivíduos com síndrome metabólico ²⁸, normalmente associados a altos valores de IL-6 e de PCR, nos estudos longitudinais essa relação não aparece tão linear.

Se por um lado a diminuição destes marcadores de inflamação se deveu à diminuição dos valores de gordura corporal, provocada pelo exercício físico ^{23, 146, 168, 173} e à implementação de programas alimentares de redução do peso corporal (com exercício e sem exercício) ¹⁷⁴⁻¹⁷⁸, por outro lado também se constatou, com o exercício físico, uma diminuição destes marcadores independentemente da perda de gordura corporal ^{16, 21, 22, 30-34} ou até mesmo nenhuma alteração ¹⁷⁹⁻¹⁸¹, como se pode constatar nos estudos apresentados nos quadros 1.3, 1.4, 1.5 e 1.6. Salienta-se ainda que todos os estudos, apresentaram intensidades moderadas quer de exercício aeróbio, quer de exercícios de força.

Assim sendo, e na vertente defendida de que a diminuição destes marcadores de inflamação esteve associada à diminuição dos valores de massa corporal que se verificou com o exercício físico regular apresentam-se os seguintes estudos:

Quadro 1.3- Resultados da IL-6 e da PCR perante a diminuição da massa corporal que se verifica com o exercício físico

<i>Estudos</i>	<i>Atividade Física e Prescrição do Exercício</i>	<i>Indivíduos</i>	<i>Resultados</i>
168	Seguiu durante 4 anos o nível de atividade física através de questionário	Aparentemente saudável	Os indivíduos mais ativos apresentaram diminuição de IL-6 (homens 13% e mulheres 7%) e de PCR (homens 25% e mulheres 68%), assim como uma melhor sensibilidade à insulina. Os autores defendem que a diminuição da IL6 e da PCR se deveu à diminuição do peso corporal nos sujeitos mais ativos.
173	Em artigo de revisão analisa o exercício aeróbio tendencialmente moderado	-	A perda de peso que se verificou com o exercício tem um papel mais relevante na diminuição destes marcadores inflamatórios do que a melhoria da aptidão aeróbia que se verifica como resposta ao treino.
146	2 meses de exercício aeróbio (60% a 80% FC _{max}), durante 30 a 60 min., em 2 dias por semana+ home-based em 1 dia por semana	Mulheres saudáveis	Redução do peso corporal (de 65,8 para 62,8 kg); associado a uma diminuição dos níveis de PCR (de 0,63 para 0,41 mg/L)
23	3 meses de exercício aeróbio (75% a 85% da FC _{max}), durante 30 min., em 3 dias por semana	Hipertensos	Diminuição dos valores de: PCR (de 3,4±0,7 para 2,0 ±0,5 mg/L), % de massa gorda, perímetro da cintura e IMC

Perante a diminuição destes marcadores, independentemente da perda de massa corporal, quer seja com a atividade física, com o exercício aeróbio e com o exercício combinado (aeróbio com força resistência muscular) apresentam-se os seguintes estudos:

Quadro 1.4- Resultados da IL-6 e da PCR, independentemente da perda de massa corporal e perante a atividade física e programas de exercício físico

<i>Estudos</i>	<i>Atividade Física e Prescrição do Exercício</i>	<i>Indivíduos</i>	<i>Resultados</i>
169	6 meses de programa aeróbio (artigo não define a intensidade, tempo e frequência)	DAC	Diminuição da IL-6 e da PCR
30	3 meses de exercício aeróbio (40% a 60% FC _{max}), durante 30 a 45 min., em 3 dias por semana	Saudáveis de meia-idade	Diminuição da PCR
21	Nível de atividade física avaliada por questionário	Saudáveis dos 35 aos 74 anos	Relação inversa entre o nível de atividade física e os valores de PCR
22, 32	Nível de atividade avaliada por questionário	Indivíduos com doenças cardiovasculares	Diminuição do risco de doença cardiovascular e de mortalidade mediado pela diminuição dos indicadores inflamatórios
33	3 meses de exercício aeróbio e de força (moderado), durante 30 a 45 min em 3 dias por semana Vs Não realização do exercício físico	Saudáveis de meia-idade	Diminuição da IL-6 apenas no grupo que fez exercício

Os estudos com implementação de programas alimentares de redução de peso corporal (com e sem exercício) também provocaram a diminuição dos valores destes indicadores inflamatórios, como se pode observar:

Quadro 1.5- Resultados da IL-6 e da PCR em programas de exercício e programas alimentar

Estudos	Prescrição do Exercício	Indivíduos	Resultados
174	6 meses de 1) Exercício físico moderado + Dieta para redução de 10% do peso corporal Vs 2) Aconselhamento sobre alimentação saudável e estilo de vida ativo Não define a intensidade, duração e frequência do exercício, apenas menciona a realização de caminhada, natação e jogos aeróbios	Mulheres obesas, sem diabetes, hipertensão ou hiperlipidemia	Apenas o programa 1 em relação ao programa 2 provocou uma diminuição do IMC, da PCR e da IL-6
175	3 meses de exercício aeróbio moderado (2 a 3 horas de exercício aeróbio: natação ou caminhada, realizado 5 dias por semana) + Dieta Hipocalórica	Obesos	Diminuição dos valores da PCR e da IL-6 e melhoria da sensibilidade à insulina.
178	3 meses de exercício aeróbio moderado + Dieta Alimentar Vs Exercício Aeróbio Não define a intensidade, duração e frequência do exercício, apenas menciona a realização de atividades aeróbias	Síndrome metabólico	Em comparação com as que se submeteram apenas ao exercício físico, só se verificou diminuição dos valores de PCR perante a combinação de um programa alimentar de baixa gordura com o exercício físico
176	18 meses de exercícios de peso combinado com caminhada (50% a 75% FC _{reserva}), de 45 a 60 min., realizado 3 dias por semana Vs Dieta Alimentar	Idosos	No grupo de dieta alimentar verificou-se uma redução significativa do peso corporal, da PCR e da IL-6, enquanto no grupo de exercício físico + Dieta Alimentar não se verificou efeitos significativos nestes biomarcadores inflamatórios e não houve nenhuma relação significativa entre a perda de peso e o exercício físico
177	6 meses de Exercício Aeróbio (EA)(50 a 70% FC reserva, de 45 a 60 min., 3 dias por semana)+ Dieta Alimentar (DA) Vs Dieta Alimentar (DA)	Pós menopausa	Apesar de ambas as intervenções diminuírem a % de massa gorda, o EA+ DA e não somente a DA, diminuiu os níveis de PCR e de IL-6

Em outros estudos, apesar de se ter verificado melhorias na aptidão física, não se constatarem alterações plasmáticas nos níveis de IL-6 circulatória com o exercício físico. Convém mencionar que não foi realizada uma avaliação da composição corporal e que outros autores ¹⁸¹ não encontraram alterações na IL-6 circulatória, mas verificaram uma diminuição desta citocina no tecido muscular (quadro 1.6).

Quadro 1.6- Resultados da IL-6 e da PCR em programas de exercício e melhorias na aptidão física

Estudos	Prescrição do Exercício	Indivíduos	Resultados
180	4 meses de exercício aeróbio moderado (30 min. a 60-70% FCM realizado em 3 dias por semana) +força resistência moderada(20 min., a 50% CM realizado em 3 dias por semana)	Meia-idade com doença cardíaca isquêmica	Apesar de se verificar melhorias no $VO_2^{máx.}$ não se verificou alterações nos níveis de IL-6.
179	6 meses de exercício de força resistencia moderada (45 min., a 60% CM realizado em 3 dias por semana)	Idosos com doença cardíaca isquêmica	Melhorou a força muscular dos membros inferiores mas estas melhorias não afetaram o nível plasmático da IL-6
181	6 meses de exercício aeróbio moderado (ate 70% $VO_2^{máx.}$ de 20 a 60 min., realizado em 6 dias por semana)	Meia-idade com doença cardíaca isquêmica	Apesar de o exercício físico não provocar alterações na IL-6 plasmática circulatória, provocou uma redução de cerca de 42% dos níveis desta citocina no tecido muscular

No que diz respeito ao comportamento desta citocina perante a idade e o esforço físico, constatou-se que, em resposta ao exercício físico de força muscular excêntrica, os idosos tiveram uma capacidade diminuída de produzirem IL-6 e outras citocinas em comparação

com os jovens ¹⁸². Já em exercícios dinâmicos, os idosos saudáveis mantiveram a mesma capacidade de produzir e libertar IL-6 que os indivíduos adultos e verificou-se em ambas as faixas etárias um aumento de cerca de vinte vezes da IL-6 plasmática ¹⁸³, mas esta resposta em relação ao exercício físico será explicada mais à frente.

Com o envelhecimento, os marcadores inflamatórios também estiveram associados ao declínio funcional nos idosos ¹⁸⁴. Mulheres idosas com níveis hormonais baixos (Fator de Crescimento Similar à Insulina Tipo I) e níveis altos de IL-6 apresentaram uma limitação na marcha e incapacidade em realizar tarefas de mobilidade do dia-a-dia ¹⁸⁵. Segundo os autores a combinação de valores baixos de Fator de Crescimento Similar à Insulina Tipo I (IGF-1) e valores altos de IL-6 conferiram um alto risco de incapacidade progressiva e de mortalidade em mulheres idosas, sugerindo um efeito de desregulação no sistema endócrino e imunológico.

Após uma análise sobre as alterações da IL-6 e da PCR com o exercício físico, apresenta-se uma análise sobre os seus comportamentos perante o esforço físico, nomeadamente perante a intensidade e a duração do esforço, assim como a produção e a libertação destes marcadores com o esforço e o efeito anti-inflamatório da IL-6.

Em relação à influência do exercício físico nos marcadores de inflamação do endotélio, a maioria dos estudos analisados deram um maior realce ao comportamento específico da IL-6 perante o exercício. A PCR aparece como uma consequência do exercício físico mediado pela própria IL-6 pois verificou-se que um dos efeitos imediatos do exercício físico foi um aumento dos valores da PCR mediado por citocinas, em especial pela IL-6 ¹⁸⁶⁻¹⁸⁸. Normalmente em situação de “*stress*” pelo exercício físico, a IL-6 é a primeira citocina presente na circulação e o seu aparecimento é de longe o mais marcante precedendo o aparecimento de outras citocinas e da PCR ¹⁸⁷.

Sabe-se em relação à IL-6, que esta não é apenas um marcador produzido pelas células imunitárias em situação inflamatória, pois mesmo perante a ausência de inflamação esta citocina também é libertada pelo tecido adiposo ¹⁸⁹⁻¹⁹¹, pelo tecido muscular ¹⁹²⁻¹⁹⁴ e pelo tecido cerebral ¹⁹⁵.

De acordo com diversos estudos apresentados, verificou-se que o exercício físico provocou um aumento e a libertação da IL-6: **1)** a nível plasmático e **2)** nas células musculares, através da contração das fibras musculares, ^{192-194, 196-199}; **3)** no tecido adiposo ^{191, 193, 196}, **4)** no tecido

cerebral¹⁹⁵ e ainda uma libertação em cascata de outras citocinas anti-inflamatórias, tais como a IL-1ra e a IL-10^{197, 198}.

O aumento de IL-6 a nível plasmático e a sua libertação das células musculares (que se verificou com o exercício físico) não foi, por si só, uma resposta inflamatória, mas sim uma consequência da contração muscular¹⁹³, quer concêntrica¹⁹³ quer excêntrica^{168, 182, 196}. As células do sistema músculo-esquelético produzem IL-6 através da ativação de cascatas de sinalização que são iniciadas por estímulos de cálcio (Ca^{2+})²⁰⁰. A IL-6 produzida localmente no músculo ativo conduz também ao seu aumento a nível plasmático²⁰¹.

A investigação tem ainda demonstrado que a concentração da mRNA da IL-6 é regulada pela contração muscular^{192, 200, 202} e que o nível de transcrição do gene da IL-6 é claramente reforçado pelo exercício físico e por níveis baixos de glicogénio. O mRNA da IL-6²⁰³, em adultos ativos e saudáveis, aumentou cerca de 40 vezes como resposta a 90 minutos de exercício a 60% do $\text{VO2}_{\text{máx}}$.²⁰³ O nível de resposta da IL-6 dependeu da intensidade e da duração do exercício físico²⁰⁰, aumentando com a duração e a intensidade do esforço^{34, 196, 201, 204, 205}.

Em esforços com intensidade e duração elevada, como uma corrida de maratona, a IL-6 plasmática chegou a atingir um aumento de cerca de 100 vezes em relação aos valores de pré-esforço¹⁹⁸, enquanto num esforço com menor duração e menor intensidade, se verificou apenas um aumento de cerca de 20 vezes em relação aos valores iniciais^{183, 188, 196}. A resposta desta proteína, que se observou em esforços com intensidades elevadas, no músculo ativo foi similar à que acontece no nosso organismo após uma lesão traumática¹⁹⁶.

Perante um esforço intenso, como a corrida de maratona, a concentração plasmática de IL-6 apresentou valores elevados trinta minutos após o início da corrida e atingiu o pico imediatamente depois do esforço²⁰⁵, já em esforços de intensidade moderada o seu aumento acentuado, a nível plasmático, surgiu apenas 60 minutos após o início do esforço²⁰⁶. Perante o término de um esforço de intensidade elevada, como a corrida, os seus valores diminuíram rapidamente, no tecido muscular, mas continuaram nas 4 a 6 horas seguintes acima dos valores de pré-esforço^{196, 198}. Já em esforço de intensidade moderada, passado 6 horas após o fim do exercício, a IL-6 e a PCR regressaram aos seus valores iniciais¹⁸⁸.

De forma a aprofundar o conhecimento sobre o aumento da produção da IL-6 com o exercício físico, constatou-se^{207, 208} que não são os monócitos circulantes, embora estas células produzam citocinas, os responsáveis pelo aumento da produção da IL-6 que se

verificou quer em esforços máximos²⁰⁷ como em esforços submáximos²⁰⁸, pois apesar de se ter verificado com o exercício físico um aumento da quantidade de monócitos, estas células em situação de esforço produziram menos IL-6 quando se comparou com os seus valores em pré-esforço. Com base nesta constatação os autores deram assim ênfase à tese de que foi o tecido muscular (através da contração) a fonte responsável pelo aumento da IL-6.

Assim sendo e tendo-se já revelado que foram as células musculares as responsáveis por, através da contração muscular, produzir e libertar a IL-6, resta saber se o tipo de fibras em ação provocou alguma influência na síntese desta citocina. Verificou-se que a libertação da IL-6, perante três horas de exercícios dinâmicos de extensão dos joelhos das duas pernas a 50% da força máxima individual, se realizou fundamentalmente por fibras do tipo 1¹⁸⁸. Por outro lado, outros autores verificaram uma marcada expressão da proteína IL-6 em todas as fibras recrutadas, independentemente do tipo de fibra utilizada, no exercício com bicicleta estacionária durante 3 horas a 60% do $\dot{V}O_{2\max}$.¹⁹⁹ O que se conclui que, consoante o modo, intensidade e duração do exercício tanto as fibras do tipo 1 como as do tipo 2 tiveram a capacidade de sintetizar a IL-6.

No entanto, durante o exercício físico outros comportamentos se revelaram em relação à IL-6, pois em esforços prolongados e de alta intensidade, para além da contração muscular ter induzido o aumento da IL-6, este aumento, a nível intramuscular, encontrou-se elevado quando as reservas de glicogénio estiveram baixas^{191, 193, 203, 204}. Desta forma, segundo estes autores, a diminuição das reservas de glicogénio provocou um aumento da IL-6.

Outros estudos também sugeriram^{193, 201, 204} que o papel fisiológico da libertação da IL-6 pela contração dos músculos esqueléticos foi o de aumentar a produção de glicose hepática e/ou aumentar a captação de glicose muscular, a IL-6 produzida pela contração muscular agiu como uma hormona envolvida em processos reguladores durante o exercício ou como um sensor dos hidratos de carbono^{201, 204}.

E isto porquê ? Porque as citocinas são um potencial mediador na hemóstase da glucose, interagindo com algumas hormonas de contra-regulação (a insulina e o glucagon), modificando as suas ações. A IL-6 contribuiu para manter esta hemóstase²⁰¹ influenciando o metabolismo hepático da glucose, inibindo a síntese (armazenamento) de glicogénio e acelerando a fosforilação (degradação) de glicogénio²⁰⁹.

Em situação de inflamação ou de *stress* verificou-se uma relação dose-dependente entre a IL-6 e a glucose sanguínea. Um estudo verificou que a injeção plasmática de IL-6 aumentou

a concentração de glucose no sangue ²¹⁰. Segundo os mesmo autores, a administração de IL-6 pode ter provocado um aumento dos níveis de glucose, provavelmente, por estimular a secreção da hormona glucagon e/ou por, diretamente ou indiretamente, ter induzido uma resistência periférica à ação da insulina.

Em situação de exercício, verificou-se que a quantidade de IL-6 libertada pelo músculo-esquelético esteve relacionada com a necessidade de captação de glucose pelos próprios músculos ²⁰⁴, ou seja foi necessário um aumento da quantidade de IL-6 para manter a hemóstase da glucose sanguínea quando a captação de glucose pelos músculos (durante o exercício prolongado) se encontrou elevada ^{201, 204}.

Para percebermos melhor o papel desta citocina e a sua importância durante o exercício físico, convém salientar que, em esforço, não se verificou apenas uma resposta inflamatória, pois o aumento acentuado da IL-6 como resposta inflamatória ao exercício físico intenso foi equilibrado pela libertação dos seus respetivos inibidores (IL-1ra) e pela citocina anti-inflamatória (IL-10). Depois do exercício físico, o elevado nível plasmático de IL-6 circulatória foi seguido por um aumento da IL-1ra e da IL-10 ^{188, 211} e dos níveis de cortisol ²¹¹. A concentração plasmática de IL-1ra atingiu o seu pico uma hora e meia depois do esforço, verificando-se uma correlação positiva entre o pico plasmático da IL-6 e da IL-1ra ^{198, 205}. Estes dois últimos estudos, mostraram-nos que os inibidores de citocinas e as citocinas anti-inflamatórias restringiram a magnitude e a duração da resposta inflamatória ao exercício.

Num artigo de revisão verificou-se que embora o exercício físico produza a curto prazo uma resposta inflamatória, mediado pelo sistema de citocinas, principalmente pela IL-6, tanto os estudos transversais como longitudinais demonstraram, a longo prazo, um efeito anti-inflamatório (mediado pela IL-6). Estes autores afirmaram ainda, que esta resposta anti-inflamatória pode ter contribuído para os efeitos benéficos de uma atividade física regular e por isso é que esta citocina tem sido também considerada pelos seus efeitos anti-inflamatórios ¹⁸⁶.

Mas não é só no tecido muscular que se verificou um aumento da produção da IL-6, o tecido adiposo também tem o seu papel na libertação e no aumento desta citocina ^{165, 189, 190, 212}. Pois um estudo constatou, que o tecido adiposo libertou grandes quantidades de IL-6 e que a produção de IL-6 foi superior à noite do que ao meio-dia, independentemente de se comer uma refeição rica em hidratos de carbono durante o dia ²¹².

Apesar de estudos encontrarem uma relação positiva entre o aumento dos níveis de IL-6 e de PCR com a obesidade ^{145, 146, 162-165}, a administração de uma concentração fisiológica de IL-6 quer a ratos ²¹³ quer a indivíduos jovens saudáveis ¹⁸⁹ demonstrou que esta citocina aumentou o processo de lipólise assim como o de oxidação das gorduras, tendo assim um forte efeito no metabolismo das gorduras, apesar de não se ter verificado hipertriglicémia ou alterações no nível de catecolaminas (adrenalina), do glucagon (ativadores da lipólise) e da insulina (inibidora da lipólise).

Em situação de exercício físico e após a realização do mesmo, verificou-se também um gradual aumento da IL-6 no tecido adiposo ^{191, 193, 196}. A expressão do gene da IL-6 no tecido adiposo, perante o exercício físico, respondeu de forma diferente à que se verificou no tecido muscular, porque no músculo a IL-6 expressou-se quase sempre durante a realização do mesmo, tendo diminuído quando o exercício terminou ^{193, 196, 198}, enquanto no tecido adiposo, apesar da expressão da IL-6 não ter chegado a alcançar níveis tão altos como nos músculos, foi no entanto mais duradoura uma vez que se estendeu pelo período de recuperação ^{193, 196}.

1.4.1.1 IL-6, PCR, exercício físico e aptidão física

Apesar de se ter vindo a verificar que, em situação de exercício, há um aumento da IL-6 (como uma resposta aguda), o que é certo, é que diversos estudos verificaram em exercício prolongado, através de programas de exercício (adaptação crónica), correlações inversas entre a aptidão aeróbia e a PCR em adultos saudáveis ^{33, 138, 214}, em idosos com DAC ²¹⁵, em hipertensos ²³ e em mulheres com distúrbios endocrinológicos ²¹⁶, ou seja, quanto maior foram os níveis de aptidão aeróbia, menor foram os valores de PCR.

O exercício aeróbio também proporcionou uma relação inversa entre a aptidão aeróbia e a IL-6 em adultos ¹³⁸ e provocou em indivíduos com ICC, uma diminuição dos valores de IL-6, assim como uma melhoria do $\text{VO}_{2\text{ máx.}}$ ¹⁸¹.

Já o exercício aeróbio combinado com o treino de força não apresentou uma resposta tão direta, pois se em indivíduos saudáveis verificou-se uma diminuição dos níveis de PCR, em idosos com DIC, apesar de se ter verificado melhorias na aptidão aeróbia e de força muscular, este tipo de treino não provocou alterações plasmáticas nos níveis de IL-6 circulatória ^{179, 180} e nem o treino de força afetou os níveis de IL-6 em idosos, apesar de ter melhorado nestes a força muscular ¹⁷⁹.

Deste modo seria interessante comparar o exercício aeróbio e o exercício combinado numa população com doença cardiovascular e verificar se existe alguma associação entre os parâmetros da aptidão física (aeróbia e força muscular) e estes marcadores.

No que diz respeito à relação entre os níveis de PCR, de IL-6 e a composição corporal, a grande maioria dos estudos encontraram claramente uma relação direta, em homens e mulheres, entre a IL-6 e a PCR com a obesidade ^{145, 146, 154, 162-165, 217}, assim como em idosos ¹⁴⁵. Na comparação entre indivíduos magros com obesos, os indivíduos obesos apresentaram valores quatro vezes superiores de IL-6 relativamente aos magros ¹⁶⁵. Interessa ainda realçar que a perda de peso se encontrou associado à diminuição dos níveis de PCR ^{146, 218} e para cada kg de perda de peso verificou-se uma diminuição média dos níveis de PCR de 0,13 mg/dL.

O que se conclui, que perder peso, é uma estratégia efetiva para baixar os níveis de PCR ²¹⁸ e melhorar o nível de aptidão física e de atividade física e encontra-se associado a uma diminuição dos valores de inflamação e do risco de doenças cardiovasculares ^{154, 217}.

II. METODOLOGIA

Neste capítulo será apresentado o quadro metodológico delineado para esta investigação. Assim, e após uma explicação da conceção experimental, serão descritos os critérios e a seleção da amostra terminando com a caracterização dos grupos de estudo. Em seguida, serão apresentadas as variáveis em estudo e os procedimentos metodológicos efetuados para a recolha de dados que as caracterizam, passando pela apresentação dos instrumentos e protocolos de avaliação. Por se tratar de um estudo que implicou programa de exercício físico, descreve-se em seguida o protocolo de exercício, a caracterização do tipo de sessões de prática e as suas condições de realização. Na última parte deste capítulo será referida a análise estatística.

2.1 Desenho do estudo

O presente trabalho é um estudo quasi-experimental, controlado e longitudinal. A presente conceção experimental pressupõe a análise comparativa entre os dados recolhidos antes e após um período de intervenção de 12 meses. Nesta investigação foram constituídos dois grupos, o grupo experimental submetido ao protocolo de exercício combinado de treino aeróbio com treino de força muscular dinâmica (GE). O segundo grupo, funcionando como grupo de controlo (GC) para as variáveis de estudo que não foi submetido a nenhum protocolo de exercício durante a duração do estudo.

A recolha dos dados foi efetuada antes e após a aplicação do programa de treino, respeitando as mesmas condições, procedimentos e instrumentos de avaliação nos dois grupos e nos dois momentos de avaliação. Existiu uma avaliação intermédia (3 meses após o início do estudo) para as variáveis relacionadas com a aptidão física funcional, apenas para o GE, de modo a aferir a prescrição de exercício.

A terapêutica farmacológica, para todos os participantes no estudo, não sofreu alterações durante o tempo de aplicação do programa de exercício e todos os instrumentos de avaliação foram aplicados sob a mesma terapêutica.

2.2 Objetivos do estudo

O objetivo principal deste estudo foi analisar o efeito de um programa de exercício físico de intervenção comunitária, com a duração de 12 meses nos marcadores de inflamação e nos marcadores que estão relacionados com o funcionamento do endotélio e as doenças

cardiovasculares em pessoas, de ambos os géneros, diagnosticadas com diversas patologias cardíacas e fatores de risco cardiovascular.

Como objetivos secundários pretendeu-se avaliar o efeito do programa de exercício físico na aptidão física funcional e na capacidade funcional para as tarefas do dia-a-dia e relacionar as variáveis analisadas antes da intervenção, perante todos os elementos da amostra.

2.3 Amostra

A amostra deste estudo foi constituída por indivíduos de ambos os géneros, que apresentassem uma ou mais doenças cardiovasculares estáveis e/ou fatores de risco de doença cardiovascular.

Deste modo foram selecionados para integrar a amostra os indivíduos que reunissem as seguintes condições: (1) apresentar uma doença cardiovascular estável e/ou um ou mais fatores de risco de doença cardiovascular; (2) idade igual ou superior a 50 anos; (3) sem hábito tabágico atual ou nos últimos 6 meses e (4) não terem deficiências físicas e/ou intelectuais.

No processo de recrutamento foram utilizados os critérios de exclusão para a prática do exercício físico da *American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation* (2004)²¹⁹.

2.3.1 Seleção e caracterização da amostra

A constituição da amostra foi em todo o desenrolar do estudo, uma das tarefas complicadas e que por si só, limitou à partida a potência dos resultados, nomeadamente a impossibilidade de dividir aleatoriamente os grupo de estudo. A seleção dos indivíduos para cada grupo (GE ou GC) foi realizada de acordo com a disponibilidade e a vontade dos indivíduos em participar ou não num programa de exercício físico, após o encaminhamento pelos médicos dos Centros de Saúde de Loulé, Faro e de São Brás de Alportel. Salienta-se ainda que, aceitaram fazer parte do grupo de controlo, os indivíduos que abandonaram o grupo de exercício, pelos motivos de seguida mencionados e estiveram mais de 6 meses sem realizar exercício físico.

Os motivos que levaram as pessoas do GE a desistir do estudo foram: morte (n=1); morte do companheiro que também fazia parte do estudo (n=2); não conseguiram tirar sangue e portanto não justificava continuar no estudo (n=1); falta de tempo para participarem no GE pois tiveram que ficar com os netos ou a cuidar de um familiar (n=3) lesão osteoarticular

que aconteceu durante a realização das tarefas da casa (n=1). Os motivos que levaram as pessoas do GC a desistir do estudo foram: morte (n=2); por nenhum motivo apresentado (n=1) e doença (n=3).

Os motivos que levaram os indivíduos a passarem do grupo de exercício para o grupo de controlo foram: o companheiro não conseguia participar no GE (n=3), falta de tempo para participarem no GE (n=4) e nenhum motivo apresentado (n=6).

Para este estudo e após a seleção dos indivíduos, estes foram informados sobre os objetivos do estudo e sobre as avaliações a que iriam ser sujeitas. Deram o seu consentimento (**Anexo2**) para participar no mesmo e entenderam que poderiam parar a sua participação em qualquer momento. Procedeu-se à caracterização do estado de saúde dos dois grupos, à sua avaliação inicial e ao início do programa de exercício (GE). De seguida passa-se a apresentar a constituição da amostra.

No início do estudo a amostra era constituída por 78 participantes, 59 indivíduos pertenciam ao GE e 19 indivíduos ao GC. No fim da intervenção 64 indivíduos, da amostra total, finalizaram o estudo como se pode verificar pela figura 1.

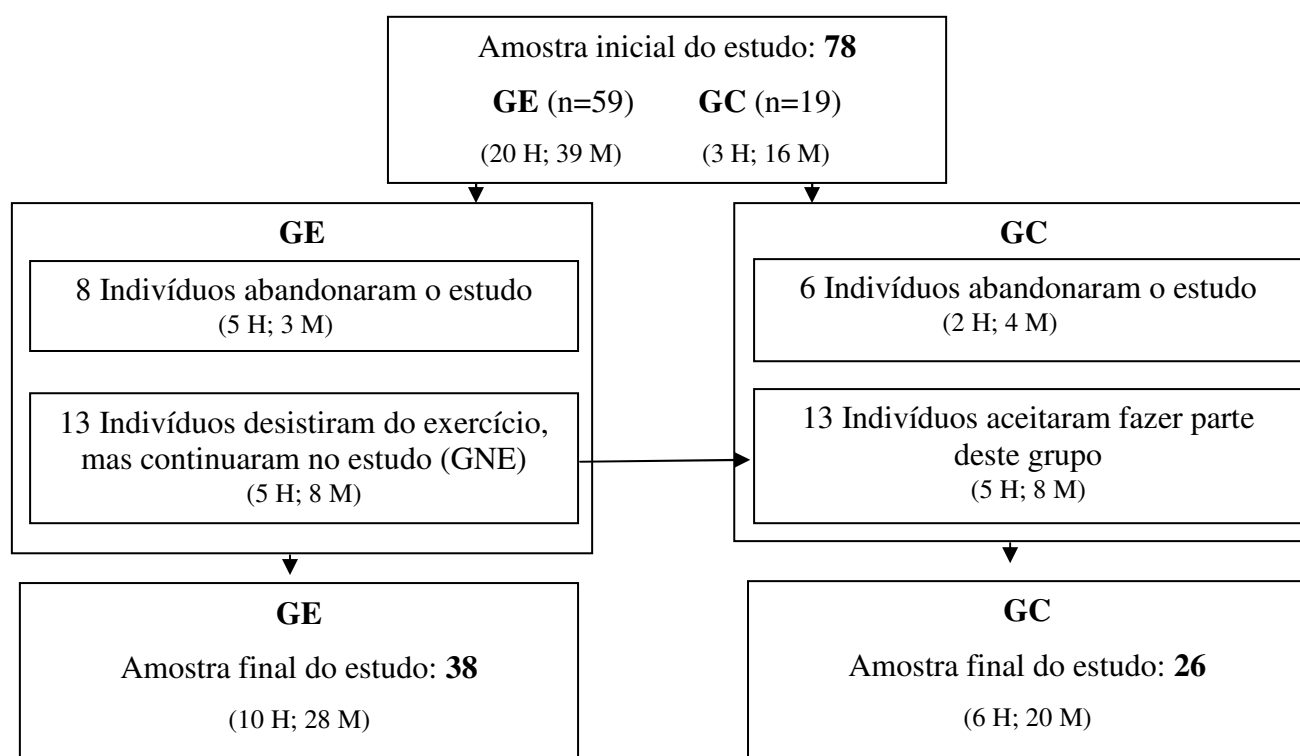


Figura 1. – Diagrama do estudo e distribuição pelos dois grupos (GE e GC)

Os elementos que caracterizam a amostra do GE e do GC, nomeadamente a caracterização demográfica, o estado de saúde e os medicamentos terapêuticos encontram-se descritos no capítulo 3.

2.4 Variáveis em estudo

De seguida apresenta-se a variável independente (prescrição do exercício) e as variáveis dependentes do estudo [(1) marcadores de inflamação associadas às doenças cardiovasculares e de funcionamento do endotélio e (2) aptidão física funcional e capacidade funcional para as tarefas do dia a dia].

2.4.1 Variável independente

O protocolo de exercício físico é a variável independente do presente estudo. A prescrição do exercício para as diferentes componentes da aptidão física foi efetuada de acordo com as recomendações da *American Heart Association*²²⁰⁻²²² e de acordo com o protocolo de exercício do laboratório *de Exercício e Saúde – Reabilitação de Pessoas com Doença Coronária*²²³ da Faculdade de Motricidade Humana.

Para o desenvolvimento da componente aeróbia utilizou-se a fórmula de predição da frequência cardíaca máxima ($FC_{max.}$) proposta por Tanaka et al. (2001)²²⁴, a partir da qual se calculou a Frequência Cardíaca de Reserva Estimada ($FCR_{estimada}$) para se obter o intervalo desejado de treino. Uma vez que este estudo não foi desenvolvido perante condições laboratoriais, não foi possível realizar uma prova de esforço para calcular a frequência cardíaca de treino real para o intervalo de treino desejado.

Para melhor controlo da intensidade de treino aplicou-se a Escala Subjetiva de Esforço de Borg²²⁵ procurando que os indivíduos situassem a sua avaliação subjetiva de esforço entre os níveis 11 a 14. Todos os participantes utilizaram cardio-frequencímetros durante as sessões, sendo definido o limite, inferior e superior de treino.

Para a componente aeróbia a frequência de treino foi de 3 vezes por semana (2.^a, 4.^a e 6.^a). Procurou-se que os indivíduos do grupo de exercício progredissem de uma intensidade de 50% para 65% da $FCR_{estimada}$ com uma duração de 30 minutos, utilizou-se o método contínuo e o intervalado como metodologia para trabalhar esta componente. As atividades aeróbias utilizadas foram cíclicas e rítmicas, como a caminhada, dança, step, jogos lúdicos, entre outros exercícios, com a utilização de grandes grupos musculares em simultâneo.

Para o desenvolvimento da componente força, os indivíduos realizaram 2 séries de 8 a 12 repetições cada para cerca de 5 a 7 exercícios por sessão, o treino teve uma frequência de 2 a 3 vezes por semana e os exercícios utilizaram os maiores grupos musculares (braços, ombros, peito, abdominal, costas e pernas), realizados com uma intensidade moderada através de: pesos livres, peso do próprio corpo e bandas elásticas, entre outros. O treino de força muscular dinâmica foi privilegiado, evitando-se o trabalho isométrico.

Nos exercícios escolhidos procurou-se que os indivíduos: a) os realizassem a uma velocidade baixa a moderada (com movimentos a 4 tempos) e b) alternassem a parte superior do corpo com a parte inferior e os músculos agonistas com os músculos antagonistas. Como metodologia procurou-se que os exercícios de força resistência fossem realizados depois da componente aeróbia.

Para o desenvolvimento da componente flexibilidade, a frequência de treino foi de 3 vezes por semana, tendo um período total de 12 a 15 minutos.

Para o desenvolvimento da componente velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico a frequência de treino foi de 2 a 3 vezes por semana e para o seu desenvolvimento utilizou-se atividades lúdicas e jogos pré-desportivos. Estas capacidades eram, por vezes, desenvolvidas em circuito e em conjunto com a componente aeróbia e força resistência, ou então no início da aula após o aquecimento.

As formas de progressão das componentes mencionadas encontram-se descritas no quadro 2.1.

Quadro 2.1 - Progressão das componentes de treino

Componentes		Primeiros 3 meses	3.º ao 6.º mês	6.º ao 9.º mês	9.º ao 12.º mês
Aeróbia	Duração	2 x 15 min. com intervalo de 3 min. (recuperação ativa)	1 x 30 min.	2 x 15 min. com intervalo de 2 min. (recuperação ativa)	1 x 30 min.
	Intensidade	50% até 60% FCR estimada	60% FCR estimada	65% FCR estimada	65% FCR estimada
	E.S.E	11-12	12-13	13-14	14-15
	Borg				
Força	Duração	10 min.	15 min.	12 min.	15 min.
	Intensidade	aumento da resistência ou dos pesos aumento das repetições por série 5 a 6 exercícios	aumento do número de séries por exercício/grupo muscular 5 a 7 exercícios	diminuição do tempo de repouso entre as séries ou os exercícios 5 a 6 exercícios	manutenção da progressão 5 a 7 exercícios
Flexibilidade	Duração	10 a 15 seg. em alongamento	15 a 20 seg. em alongamento	25 seg. em alongamento	25 a 30 seg. em alongamento
		2 repetições por grupo muscular	2 repetições por grupo muscular	3 repetições por grupo muscular	3 repetições por grupo muscular
Velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico	Duração	5 a 10 min.	10 min.	10 min.	10 min.
	Dificuldade	sem obstáculos e realizados sozinhos	com obstáculos e realizados também com um parceiro	com obstáculos e realizados também em grupo	manutenção da progressão

2.4.1.1 Estrutura das sessões de exercício

As sessões de treino realizaram-se 3 vezes por semana (2.ª, 4.ª e 6.ª feira) e progrediram de 45 min. para 60 min.. Cada sessão de treino foi organizada em três partes: o aquecimento, a parte fundamental e o retorno à calma. A parte do aquecimento teve como objetivo aumentar a circulação e a distribuição do oxigénio pelo organismo com exercícios de mobilização articular, alongamentos e exercícios simples para o desenvolvimento da velocidade,

agilidade e equilíbrio dinâmico. A parte fundamental foi constituída por exercícios aeróbios, de força resistência e também por exercícios para o desenvolvimento da velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico. Por fim realizou-se a parte de retorno à calma constituída por exercícios de mobilização articular e de flexibilidade dos principais grupos musculares.

Em cada sessão a frequência cardíaca e o ESE foi avaliada em 4 momentos distintos para evitar situações de esforço excessivo (início da sessão, no pico da intensidade das atividades propostas, no fim da aula e depois do retorno dos balneários). Para além da avaliação da frequência cardíaca, também realizou-se uma avaliação subjetiva da intensidade, através da escala de *Borg*²²⁵, medida na intensidade mais alta da aula, para que os participantes respeitassem a intensidade de treino prescrita.

2.4.1.2 Local das sessões de exercício

As sessões de exercício foram administradas por licenciados em Educação Física e Desporto e realizadas nos ginásios e nos pavilhões municipais de Loulé, Faro e São Brás de Alportel. Sempre que necessário e se o tempo permitisse, as sessões foram realizadas no exterior.

2.4.2 Variáveis dependentes

No presente estudo foram consideradas as seguintes variáveis dependentes (1): marcadores de funcionamento do endotélio e de inflamação associados às doenças cardiovasculares e (2) aptidão física funcional e capacidade funcional para as tarefas do dia a dia.

2.4.2.1 Variáveis dos marcadores de inflamação e funcionamento do endotélio

Os marcadores de funcionamento do endotélio foram o NO e o fibrinogénio e os marcadores inflamatórios associados às doenças cardiovasculares foram a IL-6 e a PCR. Estas encontram-se descritas no capítulo 1.

2.4.2.2 Variáveis da aptidão física funcional

A capacidade funcional é definida como a capacidade dos indivíduos para a realização das tarefas do dia-a-dia^{226, 227}.

As variáveis da aptidão física funcional estudadas foram: força dos membros superiores e inferiores, flexibilidade inferior e superior, resistência aeróbia e agilidade/equilíbrio dinâmico. Na força, considerou-se a força resistência, definida como a capacidade do conjunto de músculos para exercer força de forma contínua e repetida por um determinado período de tempo. A flexibilidade, definida como a capacidade responsável pela execução voluntária de um movimento de amplitude angular máxima, por uma articulação ou conjunto

de articulações, dentro dos limites morfológicos. A distância percorrida na prova de 6 minutos de marcha permitiu analisar a resistência aeróbia²²⁸.

Foi também avaliado o Índice de Massa Corporal (IMC) e o perímetro da cintura (PC). O IMC é uma medida que estabelece a proporção do peso para a altura ao quadrado [através da fórmula do peso (em kg) a dividir pela altura (em m) ao quadrado] desenvolvido por Lambert Quételet no fim do século XIX. Trata-se de um método fácil e rápido adotado pela Organização Mundial da Saúde (OMS)²²⁹, ou seja, é um preditor internacional de obesidade e o seu valor elevado encontra-se associado a um aumento do risco de mortalidade por doença cardiovascular²³⁰⁻²³². Os seus valores saudáveis de corte, não devem ultrapassar os 26 kg/m² para os homens e 25 kg/m² para as mulheres (a partir de 25 kg/m² considera-se pré-obesidade e a partir de 30 kg/m² considera-se obesidade, tanto para os homens como para as mulheres)²²⁹.

O perímetro da cintura é um indicador de adiposidade abdominal que se encontra relacionado com o aumento do risco de mortalidade por doença cardiovascular²³³⁻²³⁵ e permite fornecer informações sobre a distribuição da gordura^{229, 236}. Esta medição quando utilizado em conjunto com o IMC permite uma melhor avaliação do risco de mortalidade por doença cardiovascular^{234, 235}, considera-se o risco aumentado de complicações metabólicas perante valores iguais ou superiores a 94 cm para os homens e 80 cm para as mulheres²³⁷, considera-se o risco muito aumentado de complicações metabólicas perante valores iguais ou superiores a 102 cm para os homens e 88 cm para as mulheres²³⁷.

2.5 Avaliação das variáveis dependentes

Foi treinada uma equipa de avaliação e de intervenção com 4 professores que participaram na implementação, na dinamização do programa de exercício físico e na realização dos testes de aptidão física e na aplicação da escala de capacidade funcional para as tarefas do dia-a-dia e dos questionários que caracterizaram a amostra. Todos os avaliadores foram submetidos a um treino antes do início do estudo. De forma a diminuir a variabilidade entre os avaliadores foram atribuídas tarefas específicas a cada elemento da equipa, para que cada variável fosse medida pelo mesmo técnico em todos os indivíduos da amostra e nos diferentes momentos de recolha.

2.5.1 Estado de saúde

Relativamente ao estado de saúde dos indivíduos e às patologias cardíacas da amostra de estudo aplicou-se um questionário de saúde (**Anexo 3**), confirmado pelos médicos que

indicaram os indivíduos para o estudo. Após a caracterização do estado de saúde por este mesmo questionário, confirmou-se as patologias apresentadas pela medicação que os indivíduos tomavam e/ou relatórios e exames médicos. Este questionário procurou também obter outras informações como: nome, sexo, idade, hipercolesterolemia, hábitos tabágico e os medicamentos que os indivíduos tomaram ao longo do ano.

2.5.2 Marcadores de inflamação e de funcionamento do endotélio

Para analisar as variáveis bioquímicas do NO, do fibrinogénio, da IL-6 e da PCR, foram recolhidas amostras de sangue após jejum de 12 horas com os sujeitos sentados. Foram retirados 10 ml de sangue venoso periférico que foram distribuídos por: tubo com EDTA para separação do plasma (NO), tubo com citrato para separação do plasma (Fibrinogénio) e tubo seco com acelerador para separação do soro (PCR e IL-6).

Os tubos foram centrifugados a 500 g durante 10 min à temperatura de 10 °C. Após a centrifugação o soro e o plasma foram separados dos glóbulos. O soro e o plasma separados a partir do sangue recolhido em EDTA foram congelados a -20 °C para posterior análise. O plasma separado a partir de sangue recolhido em citrato foi mantido à temperatura ambiente e doseado logo que possível durante as 48 horas seguintes. Para quantificarmos as variáveis apresentadas foram utilizados os seguintes métodos:

O **NO** foi quantificado no plasma, recolhido em EDTA, pelo doseamento do nitrato, o produto final estável da metabolização do NO. O nitrato, após redução a nitrito pela nitrato redutase e redução do NADP^+ formado pela lactato desidrogenase, foi doseado pelo método de *Griess* que envolve a reação deste composto com o reagente com o mesmo nome (Sigma Aldrich), com formação de um cromóforo que é quantificado fotometricamente a 540 nm²³⁸.

Torna-se importante salientar, que uma avaliação direta deste marcador após a implementação de um programa de exercício físico em indivíduos com doenças cardiovascular, através da recolha de sangue e subsequente quantificação dos produtos derivados do NO, pode ser uma alternativa à avaliação funcional.

O **Fibrinogénio** foi doseado no plasma, recolhido em citrato, por coagulometria com o kit comercial *STA fibrinogen* no analisador *STA Compact* (Roche Diagnostics). Este teste avalia a presença em excesso de trombina. O tempo de coagulação da amostra de plasma diluído é inversamente proporcional à concentração de fibrinogénio no sangue.

A quantificação de **citocinas (IL-6)** foi efetuada em soro através do método *Citometric Bead Array* (CBA) com o kit “*Human Th1/Th2 cytokine kit – II*” por citometria de fluxo no citómetro *FACS Calibur* da *Becton Dickinson (BD) Biosciences* equipado com dois lasers a 635 e 488 nm podendo detetar a difração da luz e uma fluorescência quadricolor. Ao citómetro está acoplado um computador *Macintosh* com software *CellQuest* para análise dos dados recolhidos.

Este método emprega uma série de partículas com intensidades de fluorescência diferentes revestidas com anticorpos de captura específicos para as citocinas. É adicionado à mistura o reagente de deteção de fluorescência. Seguidamente, são efetuados os procedimentos normais para a formação de complexos em “*sandwich*”, similar aos complexos de *Sandwich* ELISA.

A **PCR** foi doseada no soro por ensaio turbidimétrico usando o kit comercial *C-Reactive Protein (Latex)*, em sistema *Cobas Integra 400/800 (Roche Diagnostics)*. A PCR humana aglutina-se com partículas de látex revestidas com anticorpos monoclonais anti-PCR. O precipitado é quantificado turbidimetricamente a 552 nm.

Instrumentos de avaliação: Centrifugadora *Beckman*, Citómetro *FACS Calibur*, da *Becton Dickinson (BD) Biosciences*; *Cobas Integra 400/800 (Roche Diagnostics)*; Analisador *STA Compact (Roche Diagnostics)*; e Fotómetro leitor de placas *Elx808*, da *BioTek*;

2.5.3 Aptidão física funcional

Para a avaliação da aptidão física funcional e da capacidade funcional para as tarefas do dia-a-dia foi utilizada a bateria de testes do *LifeSpan Project – A physical assessment study benefiting older adults* (Jones & Rikly, California State University, Fullerton, 1999a)²²⁶ (Quadro 2.2).

O questionário do *LifeSpan Project – A physical assessment study benefiting older adults* teve como objetivo definir a capacidade dos indivíduos para a realização das tarefas do dia-a-dia (encontra-se descrito no **Anexo 3**).

Quadro 2.2– Descrição da avaliação da bateria “aptidão física funcional”

Parâmetros avaliados	Nome dos testes	Resultado obtido
Força dos membros inferiores	- Levantar e sentar na cadeira	Nº de levantamentos em 30 s, sem utilização dos braços
Força dos membros superiores	- Flexão do antebraço	Nº de flexões do braço em 30 s
Resistência aeróbia	- Andar 6 min	Nº de metros andados em 6 min
Flexibilidade inferior	- Sentado e alcançar	Distância atingida na direção dos pés
Flexibilidade superior	- Alcançar atrás das costas	Distância que as mãos podem atingir atrás das costas
Velocidade, agilidade/equilíbrio dinâmico	- Sentado, caminhar 2,44 m e voltar a sentar	Tempo necessário para levantar de uma cadeira, caminhar 2,44 m e retornar à cadeira
Composição Corporal	- IMC	Valor do peso (kg) sobre a altura (m) ao quadrado (kg/m ²)

Na avaliação do perímetro da cintura o participante encontrou-se numa posição ereta e relaxada, o perímetro foi medido no ponto médio entre a borda inferior da última costela e a crista ilíaca superior²³⁷, o participante retirou a roupa para que a fita métrica ficasse em contacto com o corpo e na horizontal. Aplicou-se uma pressão constante à fita métrica sem apertar a pele. Realizou-se duas medidas, a avaliação repetiu-se se as medidas tivessem mais de 5 a 6 mm de diferença. Para a sua medição utilizou-se 1 fita métrica da *Fiber Glass*.

No **Anexo 4** apresenta-se o protocolo e a pontuação de cada um dos testes utilizados e os respetivos instrumentos de avaliação, assim como uma explicação da escala de avaliação da capacidade funcional para as tarefas do dia-a-dia de Rikli & Jones (1999a)²²⁶.

2.6 Análise estatística

De seguida apresenta-se a análise estatística utilizada, quer na comparação das variáveis de estudo, entre o GE e o GC, quer na análise dos resultados dessas mesmas variáveis perante todos os indivíduos do estudo (antes da intervenção). Os valores das diferentes variáveis

dependentes foram expressos através da média \pm desvio padrão. A significância escolhida foi para $p < 0,05$.

Na comparação entre os grupos, como o GC apresentou um $n < 30$, os dados foram previamente testados quanto à sua normalidade através do teste *Shapiro-Wilk*. Quando se comparou as variáveis, perante todos os indivíduos do estudo, assumiu-se a normalidade assintótica (uma vez que o $n > 30$). Os dados também foram previamente testados quanto à homogeneidade de variâncias através do teste *Levene's*. Foram excluídos os sujeitos que apresentassem valores, iniciais e finais que se afastassem, da média, mais de dois desvios padrão (outlier).

Nas variáveis quantitativas (biomarcadores e aptidão física funcional) quando se pretendeu comparar as médias (\pm desvio-padrão) entre o GE e o GC, aplicou-se o *teste t para amostras independentes* sempre que se verificou a normalidade e o teste *Mann-Whitney U* quando não se verificou a normalidade. O *teste t para amostras independentes* também foi utilizado, perante todos os indivíduos do estudo antes da intervenção (uma vez que assumiu-se a normalidade assintótica), quando se pretendeu comparar entre os géneros e entre os escalões etários os resultados das variáveis dos biomarcadores, assim como quando se pretendeu comparar as médias (\pm desvio-padrão) dos biomarcadores e da aptidão física funcional, segundo os valores de corte de cada biomarcador.

Quando se pretendeu comparar as médias (\pm desvio-padrão), para o mesmo grupo (GE ou GC) do momento pré para o pós intervenção, aplicou-se o *teste t para amostras emparelhadas* sempre que se verificou a normalidade e o teste *Wilcoxon signed-rank-test* quando não se verificou a normalidade.

Quando se comparou as médias (\pm desvio padrão) dos marcadores de acordo com os três níveis de funcionalidade, aplicou-se o teste *ANOVA one-way*, sempre que se verificou a normalidade, recorrendo ao teste *Scheffe* quando a amostra foi pequena (GE e GC) e ao teste *Tukey* quando a amostra foi grande (todos os indivíduos do estudo antes da intervenção). Estes testes foram aplicados sempre que a homogeneidade de variâncias não fosse diferente significativamente entre os grupos analisados. Quando não se verificou a normalidade, aplicou-se o teste *Kruskal-Wallis*.

Para cada variável quantitativa, perante o GE e o GC, calculou-se ainda a sua taxa de modificação, que resultou da diferença entre o momento final e o momento inicial, a dividir pelo momento inicial e desta razão a multiplicar por cem.

Nas variáveis qualitativas nominais, as comparações inter-grupos (GE vs GC) relativamente aos valores das medianas e aos valores de corte dos biomarcadores e do nível de funcionalidade foram calculadas pelo *teste do Qui-quadrado*, a comparação intra-grupo relativamente aos valores das medianas e aos valores de corte dos biomarcadores foram calculada pelo teste *McNemar*. A proporção de homens e de mulheres no GE e no GC, assim como a proporção de homens e mulheres que se encontravam abaixo e acima dos valores de corte de cada biomarcador (perante todos os indivíduos do estudo antes da intervenção), também foi calculada pelo *teste do Qui-quadrado*. Este teste também permitiu calcular (perante a amostra total antes da intervenção), se existiam diferenças, segundo o nível de funcionalidade (e o seu valor de mediana), entre os indivíduos que se encontravam abaixo e acima dos valores de corte dos biomarcadores.

Relativamente ao nível de funcionalidade do GE e do GC, quando se pretendeu realizar uma comparação intra-grupo, aplicou-se o teste de *Friedman* para se verificar a significância, recorrendo-se ao teste do *Qui-quadrado* para se verificar as alterações.

As correlações entre as variáveis dos biomarcadores e entre estes com as variáveis da aptidão física (quer perante o GE e o GC, quer perante todos os indivíduos do estudo antes da intervenção) foram calculadas recorrendo ao coeficiente de correlação de *Pearson*, sempre que se verificou a normalidade e ao coeficiente de correlação de *Spearman*, (quando não se verificou a normalidade). Neste âmbito e relativamente ao GE e ao GC, estabeleceram-se correlações entre as diferenças de momentos de avaliação dos biomarcadores com as restantes variáveis e entre os valores iniciais dos biomarcadores e as respetivas diferenças de momentos de avaliação. A significância escolhida foi: $p < 0,05$ ou $p < 0,01$

Foi aplicada ainda uma análise de regressão linear simples, sempre que a distribuição das variáveis analisadas apresentassem normalidade, entre o fibrinogénio e o PC (perante todos os indivíduos) e entre a diferença de momentos de avaliação da IL-6 e a resistência aeróbia e a força de membros inferiores (perante os indivíduos do GE). A significância escolhida foi: $p < 0,05$ ou $p < 0,01$.

A análise estatística foi realizada com a aplicação do software *Statistical Package for the Social Science (SPSS Statistics 18.0 for Windows®)*, SPSS Inc, Chicago, EUA).

III. APRESENTAÇÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo serão apresentados os resultados das variáveis dos biomarcadores, da aptidão física funcional e do nível de funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia. Primeiramente serão analisados os resultados para se verificar a influência do exercício físico, comparando um grupo de exercício (GE) com um grupo de controlo (GC) e posteriormente serão analisados os resultados das variáveis em estudo, perante todos os indivíduos envolvidos antes da intervenção, para se verificar as relações entre estas mesmas variáveis (comparações e associações).

Desta forma, numa primeira fase será apresentada uma caracterização demográfica, das condições clínicas e da terapêutica medicamentosa dos grupos analisados e será realizada uma comparação entre o GE e o GC relativamente aos resultados iniciais, aos resultados finais e à diferença entre estes dois momentos no que concerne às variáveis em estudo (serão apresentadas as taxas de modificação dos biomarcadores e da aptidão física). Relativamente aos resultados das variáveis dos biomarcadores utilizou-se ainda os valores da mediana e os valores de corte definidos pela literatura para se verificar as diferenças inter-grupos, será também realizada uma análise intra-grupo a estas mesmas variáveis.

Salienta-se, sempre que se realizou uma análise de acordo com o valor da mediana, que esta foi calculada perante todos os indivíduos do estudo (antes da intervenção) e na comparação inter-grupos esta análise foi realizada sempre que as variáveis não apresentassem diferenças iniciais.

Ainda nesta fase, serão apresentadas as correlações obtidas pelos resultados das variáveis dos biomarcadores entre si e com as variáveis da aptidão física funcional, relativamente às diferenças de resultados do momento inicial para o momento final nos dois grupos. Serão também apresentadas as correlações entre os valores iniciais dos biomarcadores com as respetivas diferenças de momentos de avaliação no GE e no GC. Nesta última análise também serão apresentados os resultados traduzidos pelo modelo linear de regressão simples entre os biomarcadores e a aptidão física (relativamente às diferenças de resultados do momento inicial para o momento final). Salienta-se que só serão apresentados os coeficientes de correlação e de regressão (linear) significativos.

Relativamente aos coeficientes de regressão linear e à proporção da variação das diferenças de resultados dos dois momentos de avaliação, estabelece-se os biomarcadores como as

variáveis dependentes ou respostas e as variáveis da aptidão física como variáveis independentes ou explicativas.

Posteriormente e para se analisar a possível relação entre as variáveis em estudo relativamente à amostra total, antes da intervenção do exercício físico, apresenta-se a caracterização dos valores médios \pm dp dos biomarcadores e da aptidão física funcional, do nível de funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia e do número de indivíduos que se encontravam abaixo e acima do valor de corte em cada biomarcador.

Compara-se os valores das variáveis dos biomarcadores entre si, entre os géneros e entre os escalões etários. Compara-se ainda os resultados das variáveis dos biomarcadores com os resultados das variáveis da aptidão física funcional e com o nível de funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia. Salienta-se que para essa comparação (à exceção da comparação com o género), definiu-se os biomarcadores em duas categorias segundo os valores de mediana e de corte (considerado como saudáveis na literatura) e a idade também foi definida, segundo o valor da mediana, em duas categorias.

Realizou-se ainda uma análise de associação (por correlação e regressão) entre as variáveis e salienta-se que só serão apresentados os coeficientes de correlação e de regressão (linear) significativos.

3.1 Análise das variáveis dos biomarcadores e da aptidão física funcional no GE e no GC

No quadro 3.1, apresenta-se a caracterização demográfica, das condições clínicas e das categorias de terapêutica medicamentosa dos indivíduos do GE e do GC, assim como o valor de significância obtido pela comparação dos valores médios das variáveis. Pelos resultados apresentados, não se observaram diferenças significativas entre os dois grupos.

Ambos os grupos foram constituídos por mais mulheres (GE: 73,7% e GC: 76,9%) do que homens (GE: 26,3% e GC: 23,1%), no entanto, a proporção dos indivíduos do género masculino e feminino foi idêntica nos dois grupos ($p=0,769$) e desta forma o tratamento dos dados, sua análise e discussão não serão estratificados por género.

Salienta-se ainda que os indivíduos que constituíram a amostra eram residentes no Concelho de Loulé (GE=13; GC=21), de Faro (GE=6; GC=1) e de São Brás de Alportel (GE=19; GC=4). Nas outras categorias de terapêutica medicamentosa foram agrupados os medicamentos tomados por 4 ou menos pessoas.

Quadro 3.1 – Caracterização dos indivíduos do GE e do GC

	GE (n=38)		GC (n=26)		P
Género	10 H e 28 M		6 H e 20 M		NS
Idade (anos)	64,9±6,81		68,2±8,54		NS
Estatura (m)	1,58±0,86		1,57±0,06		NS
Peso (kg)	71,2±12,3		68,2±12,3		NS
Condições clínicas					
	n	%	n	%	p
Doenças cardíacas	22	57,9	11	42,3	NS
Hipertensão	28	73,7	23	88,5	NS
Hipercolesterolemia	18	47,3	12	46,1	NS
Diabetes tipo 2	5	13,2	6	23,1	NS
Outras patologias	6	15,7	4	15,4	NS
Categorias de terapêutica medicamentosa					
Anti-hipertensor	28	73,7	23	88,5	NS
Anti-arritmico	21	55,3	18	69,2	NS
Anti-dislipidémico	18	47,4	12	46,2	NS
Anticoagulante	16	42,1	13	50	NS
Vasodilatador	7	18,4	6	23,1	NS
Insulina antidiabética	6	15,8	6	23,1	NS
Outras categorias	18	47,4	14	46,2	NS

Nas condições demográficas os valores estão expressos em média \pm dp; (H=homem e M=mulher); nas condições clínicas e nas categorias de terapêutica medicamentosa os valores estão expressos em número de indivíduos (n) e percentagem (%); p- comparação inter-grupos; NS – Não Significativo

Nas condições clínicas em doenças cardíacas estão incluídos os indivíduos com: angina de peito estável (GE: n=7;GC: n= 7); fibrilhação auricular (GE: n=14; GC: n= 6); taquicardia (GE: n=15; GC: n= 6); insuficiência cardíaca (GE: n=2;GC: n= 4); antecedentes de enfarte do miocárdio (GE: n=3;GC: n= 2) e problema nas válvulas cardíacas (GE: n=1;GC: n= 1). Nas outras patologias estão incluídos os indivíduos com: diabetes tipo1 (GE: n=1;GC: n= 0); hipertiroidismo (GE: n=4; GC: n= 2) e antecedente de AVC (GE: n=1;GC: n= 2).

Nas categorias de terapêutica medicamentosa em outras categorias estão incluídos: cardiotónico, venotrópico, insulina injetável, antitiroideus, antiácido e anti-ulceroso, anti-vertiginoso, psicofármaco, antiasmático, expectorante e para disfunção geritúrinárias.

3.1.1 Comparação inter-grupos e intra-grupo para as variáveis dos biomarcadores

Não se verificaram diferenças nos resultados médios iniciais, finais e na diferença obtida entre estes dois momentos de avaliação, entre os grupos, em nenhuma das variáveis dos biomarcadores que foram objeto de estudo (figura 2, 3, 4 e 5).

Desta forma o GE apresentou os seguintes resultados médios \pm dp, relativamente ao: NO (pré, 16,41 \pm 10,92; pós, 18,82 \pm 9,77 e uma diferença de 2,41 \pm 14,67 micromoles/L), ao fibrinogénio (pré, 359,4 \pm 63,0; pós, 353,0 \pm 66,2 e uma diferença de -6,4 \pm 43,0 mg/dL), à IL-6 (pré, 2,84 \pm 0,93; pós, 2,40 \pm 0,82 e uma diferença de -0,44 \pm 0,95 pg/mL) e à PCR (pré, 0,236 \pm 0,189; pós, 0,238 \pm 0,129 e uma diferença de 0,002 \pm 0,135 mg/dL).

O GC apresentou os seguintes resultados médios \pm dp, relativamente ao: NO (pré, 23,02 \pm 18,63; pós, 21,49 \pm 13,79 e uma diferença de -1,53 \pm 21,77 micromoles/L), ao fibrinogénio (pré, 329,5 \pm 86,0; pós, 351,1 \pm 78,7 e uma diferença de 21,7 \pm 76,7 mg/dL), à IL-6 (pré, 2,59 \pm 0,73; pós, 2,51 \pm 0,98 e uma diferença de -0,09 \pm 0,55 pg/mL) e à PCR (pré, 0,211 \pm 0,191; pós, 0,240 \pm 0,230 e uma diferença de 0,029 \pm 0,275 mg/dL).

No que diz respeito a uma análise intra-grupo, apenas se verificou que a IL-6 apresentou uma diminuição significativa no GE (-15%; $p<0,05$), enquanto no GC os resultados quase não variaram (-3%). Não se observou mais nenhuma diferença nos restantes biomarcadores, apesar de se ter verificado, no fibrinogénio, uma tendência para aumentar (7%, $p=0.055$) no GC, enquanto no GE não se verificou praticamente nenhuma alteração (2%).

Apesar de não se terem confirmado diferenças significativas após um ano de estudo, os resultados do NO apresentaram uma tendência para aumentar 15% no GE e uma tendência para diminuir (-7%) no GC. Relativamente à PCR, apenas o GC apresentou uma tendência para aumentar 14% enquanto os valores do GE não variaram.

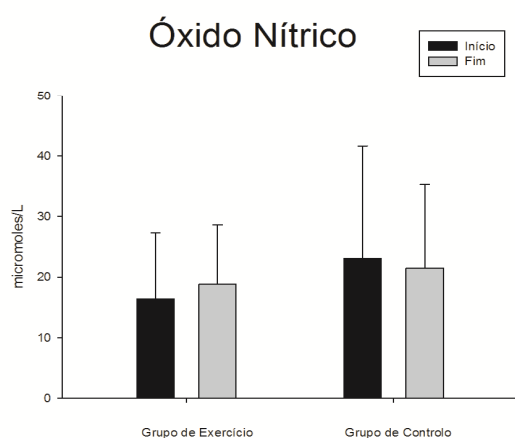


Figura 2 - Resultados iniciais e finais do NO

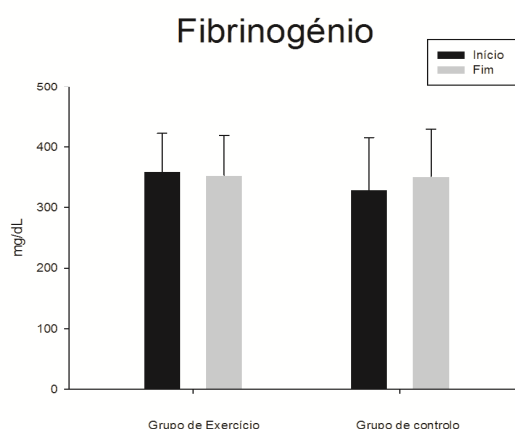


Figura 3 – Resultados iniciais e finais do fibrinogénio

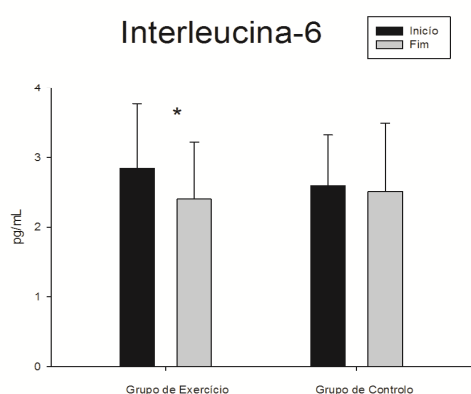


Figura 4 – Resultados iniciais e finais da IL-6

*- diferença intra-grupo; $p < 0,05$

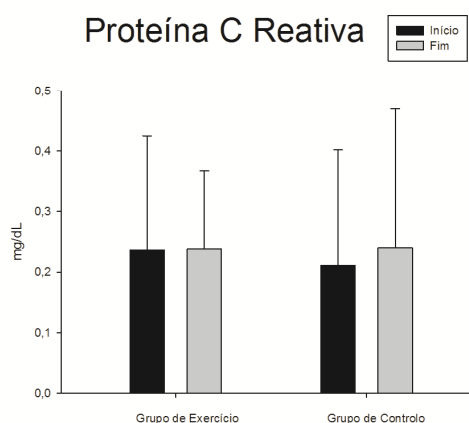


Figura 5 – Resultados iniciais e finais da PCR

Tendo em consideração o valor da mediana do NO (14,75 micromoles/L), do fibrinogénio (343 mg/dL), da IL-6 (2,60 mg/dL) e da PCR (0,171 mg/dL), calculado perante a amostra total no momento inicial e utilizado para dividir os indivíduos do GE e do GC que se encontravam abaixo ou acima desses valores, constata-se que não se observaram diferenças significativas (inter-grupos e intra-grupo) nas variáveis analisadas relativamente à

distribuição do número de indivíduos que se encontravam abaixo e acima destes valores no momento inicial e no momento final.

Tendo como referência os valores de corte definidos como saudáveis para o fibrinogénio (200-400 mg/dL)⁹⁵ e para a PCR (> 0,500 mg/dL)¹⁴⁰, constata-se também, que não se verificou diferenças intra-grupo, quer no GE quer no GC, relativamente ao número de indivíduos que se encontravam abaixo e acima destes valores. No fibrinogénio, como apenas 2 pessoas apresentaram valores inferiores a 200 mg/dL, definiu-se esta variável em dois grupos (abaixo e acima de 400 mg/dL).

3.1.2 Comparação inter-grupos e intra-grupo para as variáveis da aptidão física funcional

No quadro 3.2 apresentam-se os resultados iniciais, finais e as diferenças obtidas entre estes dois momentos nas variáveis da aptidão física funcional do GE e GC.

De acordo com os resultados iniciais da aptidão física constata-se que o GE apresentou valores superiores de força de membros superiores e de flexibilidade dos membros inferiores (direito e esquerdo), assim como valores inferiores de velocidade agilidade e equilíbrio dinâmico (VAED) em relação ao GC, o que significa que, à exceção da flexibilidade dos membros inferiores, o GE apresentava valores reveladores de melhor desempenho inicial nestes parâmetros avaliados. Nos restantes elementos da aptidão física não foram encontradas diferenças significativas iniciais entre os dois grupos.

Como os resultados iniciais foram diferentes em algumas variáveis da aptidão física funcional, optou-se por realizar também uma comparação entre os grupos através da diferença entre os dois momentos de avaliação e a respetiva taxa de modificação.

Assim, quando se compara os resultados finais da aptidão física entre os dois grupos e a diferença obtida entre os resultados finais e os resultados iniciais verifica-se que os resultados, em todos os parâmetros avaliados, foram significativamente reveladores de melhor desempenho no GE do que no GC.

Desta forma, no GE, verificou-se uma melhoria (aumento) dos valores de flexibilidade dos membros inferiores (direito:91% e esquerdo:93%) e dos membros superiores (direito:48% e esquerdo:57%), de força de membros inferiores (37%), de resistência aeróbia (22%) e de força de membros superiores (direito:10% e esquerdo:11%), enquanto no GC essas mesmas variáveis diminuíram significativamente nos valores de flexibilidade dos membros inferiores

(direito:- 55% e esquerdo:-53%) dos membros superiores (direito:-11% e esquerdo:-10%), de resistência aeróbia (-9%), de força de membros superiores (direito:-7% e esquerdo:-9%) e de força de membros inferiores (-6%). Relativamente ao tempo realizado no teste de VAED, este diminuiu significativamente no GE (-16%), revelando melhor desempenho, enquanto no GC aumentou significativamente (13%), revelando pior desempenho.

Ainda perante uma análise inter-grupos dos resultados finais das variáveis da aptidão física relacionadas com a composição corporal, apenas o PC apresentou uma diferença significativamente inferior no GE em relação ao GC. No entanto, quando se compara a diferença entre os dois momentos de avaliação de ambos os grupos, o GE apresentou diferenças significativamente inferiores no peso, no IMC e no PC, enquanto o GC apresentou diferenças significativamente superiores nestas mesmas variáveis.

Numa análise intra-grupo constata-se, uma melhoria significativa em todos os parâmetros da aptidão física no GE, representada por um aumento dos valores na maioria das variáveis da aptidão física e uma redução do tempo do teste da VAED, enquanto os valores do GC pioraram significativamente ao fim do mesmo período de tempo, representado por outro lado, por uma diminuição dos seus valores na maioria das variáveis da aptidão física e um aumento do tempo do teste da VAED.

Continuando uma análise intra-grupo, relativamente às variáveis da aptidão física relacionadas com o peso, o IMC e o PC, apenas se verificou uma melhoria significativa do PC no GE (com uma diminuição de 7%), enquanto estas mesmas variáveis pioraram significativamente no GC.

Quadro 3.2 – Resultados iniciais, finais e a diferença obtida entre os dois momentos na aptidão física funcional do GE e GC

	GE (n=38)			GC (n=26)		
	Antes	Depois	Diferença entre os dois momentos	Antes	Depois	Diferença entre os dois momentos
Resistência aeróbia (m)	474,0±76,8	577,0±74,6 μ α	103,0±69,1 ∞	452,6±87,7	411,3±84,5 μ α	-41,3±50,0
Força dos membros inferiores (rep.)	15,1±4,7	20,6±5,0 μ α	5,5±4,5 ∞	14,7±3,8	13,9±4,5 μ *	-0,8±1,7 ∞
Força do membro superior dto. (rep.)	18,1±5,6 t	19,9±5,7 μ *	1,8±4,1 ∞	15,5±3,8 t	14,4±4,2 μ α	-1,1±1,7 ∞
Força do membro superior esq. (rep.)	18,6±5,8 tt	20,6±4,7 μ α	2,0±3,5 ∞	14,6±5,8 tt	13,3±5,6 μ α	-1,3±1,4 ∞
Velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico (seg.)	5,65±1,23 tt	4,73±0,68 μ α	-0,92±1,09 ∞	6,69±1,39 tt	7,57±1,08 μ α	0,88±0,83 ∞
Flexibilidade do membro inf. dto. (cm)	-13,7±13,4 tt	-1,3±12,3 μ α	12,5±10,2 ∞	-3,8±7,6 tt	-5,9±7,9 μ α	-2,1±1,1 ∞
Flexibilidade do membro inf. esq. (cm)	-13,9±13,6 t	-1,0±11,5 μ α	12,9±10,83 ∞	-4,5±7,7 t	-6,9±8,0 μ α	-2,4±1,7 ∞
Flexibilidade do membro sup. dto. (cm)	-15,1±11,9	-7,8±9,5 μ α	7,3±8,0 ∞	-16,8±11,2	-18,6±11,2 μ α	-1,8±1,4 ∞
Flexibilidade do membro sup. esq.(cm)	-18,8±13,3	-8,1±11,1 μ α	10,7±13,1 ∞	-20,1±14,4	-22,1±14,6 μ α	-2,0±1,7 ∞
Peso (kg)	71,2±12,3	70,9±12,7	-0,3±2,2 ∞	68,1±12,4	69,2±12,0 *	1,1±2,1 ∞
IMC (kg/m ²)	28,2±4,53	28,1±4,8	-0,1±1,2 ∞	27,3±4,5	28,0±4,8 *	0,7±1,5 ∞
Perímetro da cintura (cm)	103,9±10,15	96,7±10,2 β α	-7,2±5,2 ∞	101,6±11,2	102,8±11,1 α β	1,2±1,1 ∞

Valores expressos em média \pm dp; cm – centímetros; seg. - segundos; rep.-repetições; m- metros

t - diferenças inter-grupos nos valores iniciais; $p < 0,05$

tt - diferenças inter-grupos nos valores iniciais; $p < 0,01$

β – diferenças inter-grupos nos valores finais; $p < 0,05$

μ - diferenças inter-grupos nos valores finais; $p < 0,01$

∞ - diferenças inter-grupos nos valores da diferença entre os dois momentos; $p < 0,01$

*- diferença intra-grupo; $p < 0,05$

α – diferença intra-grupo; $p < 0,01$

3.1.2.1 Comparação inter-grupos e intra-grupo para o nível de funcionalidade nas tarefas do dia-a-dia

De acordo com os resultados apresentados sobre o nível de funcionalidade nas tarefas do dia-a-dia (do questionário do *LifeSpan Project – A physical assessment study benefiting older adults*^{226, 239}) não se observaram diferenças inter-grupos, quer para os resultados iniciais, como para os resultados finais (Quadro 3.3).

Apenas se verificou uma diferença intra-grupo no GC, de 5 indivíduos que se situavam no início do estudo no nível elevado e após um ano passaram a situar-se no nível moderado. No GE não se verificou diferença intra-grupo significativa (do momento inicial para o momento final).

Procurou-se ainda realizar a mesma análise de acordo com o valor da mediana do nível de funcionalidade e não se observaram diferenças inter-grupos e intra-grupo. Comparou-se também a média \pm dp dos biomarcadores de acordo com os três níveis de funcionalidade para cada grupo e também não se verificaram diferenças significativas.

Quadro 3.3 – Resultados iniciais e finais do nível de funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia do GE e do GC

	GE	GC	<i>p</i>	GE	GC	<i>p</i>
	Antes			Depois		
Nível Baixo (1-13 pontos)	3	3		1	3	
Nível Moderado (>13-<24 pontos)	19	14	NS	27	19*	NS
Nível Elevado (=24 pontos)	16	9		10	4	

Valores expressos em número de pessoas, *- diferença intra-grupo; $p < 0,05$, NS- valor de p não significativo

3.1.3 Associações entre as variáveis de estudo no GE e no GC

Para se verificar a existência de relações, nas diferenças de resultados do momento inicial para o momento final nos dois grupos, entre as variáveis dos biomarcadores e entre estas com as variáveis da aptidão física funcional, foram efetuadas correlações bivariadas. Salienta-se que foram selecionadas as variáveis da aptidão física que apresentaram, na literatura, alguma relação com os biomarcadores (peso, IMC, PC, resistência aeróbia, força de membros inferiores). A velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico, avaliada pelo tempo que o indivíduo reage na execução do teste, também foi selecionada por ser um indicador de mobilidade funcional.

Relativamente às diferenças de resultados do NO e da PCR, não se encontrou nenhuma associação perante as diferenças de resultados das variáveis da aptidão física funcional, quer no GE como no GC.

Relativamente às diferenças de resultados da IL-6, verificou-se uma associação direta com as diferenças de resultados da resistência aeróbia ($r=0,483$, $p<0,05$) e da força dos membros inferiores ($r=0,507$, $p<0,01$) no GE, ou seja os indivíduos que apresentaram uma diferença de resultados de IL-6 superior foram aqueles que tiveram uma diferença de resultados superior na resistência aeróbia e na força dos membros inferiores.

Relativamente à diferença de resultados do fibrinogénio, verificou-se uma associação direta com as diferenças de resultados do peso ($r=0,464$, $p<0,05$) e do IMC ($r=0,433$, $p<0,05$) no GC, ou seja os indivíduos que apresentaram uma diferença de resultados de fibrinogénio superior foram aqueles que tiveram uma diferença de resultados superior no peso e no IMC.

Também foram efetuadas correlações bivariadas para verificar a existência de correlações entre os valores iniciais dos biomarcadores com as respetivas diferenças de momentos de avaliação no GE e no GC.

Desta forma, no GE, os resultados iniciais das variáveis do NO ($-0,492$; $p < 0,01$) e da IL-6 ($-0,572$; $p < 0,01$) apresentaram uma correlação inversa com as suas respetivas diferenças de momentos de avaliação, ou seja os indivíduos do GE que no início do estudo apresentaram valores superiores de NO e de IL-6, foram aqueles que tiveram diferenças de resultados inferiores nessas mesmas variáveis.

No GC, os resultados iniciais da variável do NO também apresentaram uma correlação inversa com as respetivas diferenças de momento de avaliação ($-0,608$; $p < 0,01$) e os valores iniciais do fibrinogénio apresentaram uma correlação inversa com as suas respetivas diferenças de momento de avaliação ($-0,537$; $p < 0,05$), ou seja os indivíduos do GC que no início do estudo apresentaram valores superiores de NO e de fibrinogénio, foram aqueles que tiveram diferenças de resultados inferiores nessas mesmas variáveis.

Para perceber de que modo a aptidão física funcional pode afetar a variação total da IL-6, no GE, foi efetuada uma regressão linear simples entre a diferença dos dois momentos de avaliação da variável IL-6 com a diferença dos dois momentos de avaliação da resistência aeróbia e da força de membros inferiores. Salienta-se que apenas realizou-se esta análise estatística nas variáveis que satisfizeram as condições de normalidade descritas no capítulo *Análise estatística* do presente trabalho.

As variáveis independentes ou explicativas incluídas nos modelos de regressão linear simples para a variação da IL-6 foram as diferenças de resultados das variáveis de resistência aeróbia e de força de membros inferiores. A diferença de momentos de avaliação da IL-6 foi considerada como a variável dependente.

Constatou-se que a proporção da variação total da IL-6, no GE, que foi explicada pela resistência aeróbia foi de 23%, apresentando um coeficiente de relação linear (R) de 0,483, um coeficiente de regressão parcial estandardizado (β) de 0,008, o nível de significância observado (p) foi de 0,014 e o coeficiente de determinação (R^2) foi de 0,234.

A proporção da variação total da IL-6, no GE, que foi explicada pela força de membros inferiores foi de 26%, apresentando um coeficiente de relação linear (R) de 0,507, um coeficiente de regressão parcial estandardizado (β) de 0,149, o nível de significância observado (p) foi de 0,010 e o coeficiente de determinação (R^2) foi de 0,257.

Sendo as associações positivas, significa que os indivíduos que aumentaram a resistência aeróbia e a força de membros inferiores, foram aqueles que obtiveram valores superiores de IL-6.

Relativamente ainda à análise de regressão linear simples, não se verificou mais nenhum coeficiente de relação significativo no GE. No GC também não se verificou coeficientes de relação significativos, apesar de a proporção da variação do fibrinogénio explicada pelo tempo realizado na VAED ter sido quase significativa ($p=0,056$) em 14%.

3.2 Análise das variáveis de estudo no momento inicial

No quadro 3.4 estão descritos os valores médios \pm desvio padrão dos biomarcadores e das variáveis da aptidão física funcional (que apresentaram relação com os biomarcadores na literatura, à exceção da velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico) relativamente à amostra total antes da intervenção.

Quadro 3.4 – Caracterização dos valores médios \pm dp dos biomarcadores e da aptidão física funcional dos indivíduos do estudo

	n	Média \pm dp
Óxido Nítrico (micromoles/L)	58	17,7 \pm 13,8
Fibrinogénio (mg/dL)	59	346,9 \pm 76,6
Interleucina 6 (pg/mL)	51	2,75 \pm 0,94
Proteína C Reativa (mg/dL)	60	0,256 \pm 0,256
Resistência aeróbia (m)	64	459,2 \pm 92,0
Força de membros inferiores (rep.)	64	14,9 \pm 4,3
Velocidade, agilidade e equilíbrio dinâmico (seg.)	62	6,0 \pm 1,3
Peso (kg)	64	69,8 \pm 12,4
IMC (kg/m ²)	64	28,3 \pm 4,5
Perímetro da cintura (cm)	64	103,4 \pm 10,1

3.2.1 Comparação entre os géneros e entre os escalões etários das variáveis dos biomarcadores

O quadro 3.5 apresenta os valores médios dos biomarcadores segundo os géneros e os escalões etários. Relativamente ao género, apenas o fibrinogénio apresentou diferenças, tendo as mulheres obtido um resultado médio superior em relação aos homens. Nos restantes biomarcadores não se encontraram diferenças entre os géneros. Relativamente aos escalões etários, definido pelo valor da mediana (65 anos), não se encontraram diferenças nas variáveis analisadas e salienta-se que foi idêntica a proporção de homens e mulheres nos dois escalões etários.

Quadro 3.5 – Comparação entre os géneros e entre os escalões etários das variáveis dos biomarcadores

Género				
	n	Homens	n	Mulheres
Óxido Nítrico (micromoles/L)	15	16,4±4	43	19,3±14,6
Fibrinogénio (mg/dL)	14	289,0±40,2 <i>††</i>	45	361,3±76,1 <i>††</i>
Interleucina 6 (pg/mL)	12	2,71±1,08	39	2,77±0,90
Proteína C Reativa (mg/dL)	15	0,177±0,173	45	0,285±0,271
Escalão etário				
	n	Abaixo 65 anos	n	Acima 65 anos
Óxido Nítrico (micromoles/L)	30	20,2±13,5	28	16,7±13,8
Fibrinogénio (mg/dL)	30	336,3±68,5	29	352,1±82,8
Interleucina 6 (pg/mL)	28	2,61±0,98	23	2,93±0,86
Proteína C Reativa (mg/dL)	31	0,257±0,288	29	0,257±0,214

Valores expressos em média ± dp; *††* - diferenças inter-géneros; *p*<0,01

3.2.2 Comparação entre as variáveis dos biomarcadores e da aptidão física funcional

O quadro 3.6 apresenta o número de indivíduos (e percentagem) de acordo com os valores de mediana (do NO e da IL-6) e de acordo com o valor de corte da PCR (considerado como saudável). Esta análise não foi estratificada por género pois a proporção de homens e mulheres que se encontrou abaixo e acima desses valores foi idêntica tanto no NO (*p*=0,764), como na PCR (*p*=0,380) e na IL-6 (*p*=0,815).

Constata-se na PCR, um valor superior de indivíduos abaixo do valor de corte, ou seja dentro do valor considerado saudável.

Quadro 3.6 – Numero de indivíduos abaixo e acima do valor de corte do NO, da IL-6 e da PCR

	Abaixo valor corte		Acima valor corte	
	n	%	n	%
Óxido Nítrico (micromoles/L)	29	45,3	29	45,3
Interleucina 6 (pg/mL)	27	42,2	24	37,5
Proteína C Reativa (mg/dL)	52	81,3	8	12,5

Abaixo do valo de corte ≤ valor da mediana; acima do valor de corte > valor da mediana

O quadro 3.7 apresenta o número de indivíduos (e percentagem) por género e de acordo com o valor de corte do fibrinogénio (considerado como saudável), pois a proporção de homens e de mulheres foi diferente (*p*=0,023).

Constata-se no fibrinogénio um valor superior de homens e mulheres abaixo do valor de corte, ou seja dentro dos valores considerados saudáveis.

Quadro 3.7 – Numero de indivíduos abaixo e acima do valor de corte do fibrinogénio

	Abaixo do valor de corte		Acima do valor de corte	
	n	%	n	%
Homens	14	87,5	0	0
Mulheres	32	66,7	13	27,1

Abaixo do valor de corte ≤ 400 mg/dL; acima do valor de corte > 400 mg/dL

Segundo os valores de corte dos biomarcadores (valor da mediana no NO e na IL-6; valor de corte saudável na PCR e no fibrinogénio), procurou-se verificar perante as médias \pm dp dos biomarcadores e perante as médias \pm dp das variáveis da aptidão física funcional se existiam diferenças entre os indivíduos que se encontravam acima e abaixo desse valor em cada biomarcador.

Observaram-se diferenças nos valores de corte da IL-6 com a PCR ($p=0,004$) e com o perímetro da cintura ($p=0,050$), e do valor de corte da PCR com o fibrinogénio ($p=0,037$).

Desta forma foram os indivíduos que se encontravam abaixo do valor de corte da IL-6 que apresentaram um valor médio inferior da PCR ($0,162\pm 0,165$) e de PC ($100,6\pm 9,3$), enquanto os indivíduos com valores acima do valor de corte da IL-6 obtiveram valores superiores de PCR ($0,364\pm 0,298$) e de PC ($106,4\pm 10,5$).

Relativamente à PCR, foram os indivíduos que se encontravam abaixo do valor de corte que apresentaram um valor médio inferior de fibrinogénio ($334,5\pm 75,9$), enquanto os indivíduos acima do valor de corte obtiveram um valor superior de fibrinogénio ($397,0\pm 33,2$).

Relativamente a uma análise, por género, do fibrinogénio, não foi possível realiza-la nos homens porque não havia homens com valores acima do valor de corte. Nas mulheres apenas obteve-se diferença no valor de corte com o PC ($p=0,015$).

Desta forma foram as mulheres que se encontravam abaixo do valor de corte que apresentaram um valor médio inferior de PC ($100,7\pm 12,1$), enquanto as mulheres acima do valor de corte obtiveram valores superiores de PC ($110,1\pm 5,8$).

3.2.2.1 Comparação das variáveis dos biomarcadores com o nível de funcionalidade nas tarefas do dia-a-dia

O quadro 3.8 apresenta o número de indivíduos (e percentagem) relativamente ao nível da funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia. Salienta-se que a proporção de homens e mulheres foi idêntica nos três níveis ($p=0,065$).

Quadro 3.8 - Caracterização do nível de funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia

	n	%
Nível Baixo (1-13 pontos)	6	9,4
Nível Moderado (>13-<24 pontos)	33	51,6
Nível Elevado (≥24 pontos)	25	39,1

Segundo os valores de corte dos biomarcadores procurou-se verificar de acordo com o nível de funcionalidade se existiam diferenças entre os indivíduos que se encontravam acima e abaixo desse valor em cada biomarcador (quadro 3.9 e 3.10) e salienta-se que não se encontrou diferenças significativas.

Quadro 3.9 – Numero de indivíduos de acordo com o nível de funcionalidade e o valor de corte do NO, da IL-6 e da PCR

	Nível de funcionalidade		
	Baixo	Moderado	Elevado
Óxido Nítrico (micromoles/L)			
Abaixo valor corte	3	14	12
Acima valor corte	2	16	11
Interleucina 6 (pg/mL)			
Abaixo valor corte	2	11	14
Acima valor corte	3	12	9
Proteína C Reativa (mg/dL)			
Abaixo valor corte	5	24	23
Acima valor corte	0	6	2

Quadro 3.10 – Numero de homens e de mulheres de acordo com o nível de funcionalidade e o valor de corte do fibrinogénio

	Nível de funcionalidade		
	Baixo	Moderado	Elevado
Homens			
Abaixo valor corte	0	4	10
Acima valor corte	0	4	10
Mulheres			
Abaixo valor corte	2	20	10
Acima valor corte	4	5	4

Realizou-se a mesma análise de acordo com o valor da mediana do nível de funcionalidade (21,50) e também não se verificaram diferenças significativas. Comparou-se ainda a média \pm dp dos biomarcadores de acordo com os três níveis de funcionalidade e também não se verificaram diferenças significativas.

3.2.3 Associações entre as variáveis do estudo

No quadro 3.11 apresentam-se as associações entre os biomarcadores e entre estes e as variáveis da aptidão física funcional.

Constata-se que o fibrinogénio esteve associado diretamente com a IL-6, a PCR e o PC e inversamente com a resistência aeróbia, assim os indivíduos que apresentaram valores superiores de fibrinogénio foram aqueles que também apresentaram valores superiores de IL-6, de PCR e de PC e valores inferiores de resistência aeróbia.

A PCR e a IL-6 apresentaram-se diretamente associadas entre si e ambos os biomarcadores estiveram diretamente associados com o PC, tendo ainda a PCR estado associado diretamente com o IMC, desta forma os indivíduos que apresentaram valores superiores de PCR foram aqueles que também apresentaram valores superiores de IL-6 (e vice-versa), assim como os valores destes dois biomarcadores foram superiores nos indivíduos perante valores superiores de PC. No caso da variável PCR, os indivíduos que apresentaram valores superiores desta proteína foram também aqueles que apresentaram valores superiores de IMC.

O NO não esteve associado a nenhuma variável analisada.

Quadro 3.11 – Associações entre os biomarcadores e com variáveis da aptidão física funcional

	Fibrinogénio (mg/dL)	Interleucina 6 (pg/mL)	Proteína C Reativa (mg/dl)
Fibrinogénio (mg/dL)	-	-	-
IL-6 (pg/mL)	0,333*	-	-
PCR (mg/dL)	0,485 **	0,562**	-
Resistência Aeróbia	-0,314 **	NS	-0,538**
IMC	NS	NS	0,372**
PC	0,328*	0,316**	0,334*

Valor de correlação; ** - $p < 0,01$; * - $p < 0,05$; NS – Não Significativo
IMC – índice de massa corporal e PC – perímetro da cintura

Para perceber de que modo a composição corporal pode afetar a variação total do fibrinogénio foi efetuada uma regressão linear simples do fibrinogénio com o PC (figura 6). A variável independente ou explicativa incluída no modelo de regressão linear simples para a variação do fibrinogénio foi o PC e constatou-se que a proporção da variação total do

fibrinogénio, foi explicado pelo PC em 11 %, apresentando um coeficiente de relação linear (R) de 0,328, um coeficiente de regressão parcial estandardizado (β) de 2,357, o nível de significância observado (p) foi de 0,015 e o coeficiente de determinação (R^2) foi de 0,107.

Sendo a associação positiva, significa que os indivíduos com valores mais altos de PC, foram aqueles que obtiveram valores superiores de fibrinogénio.

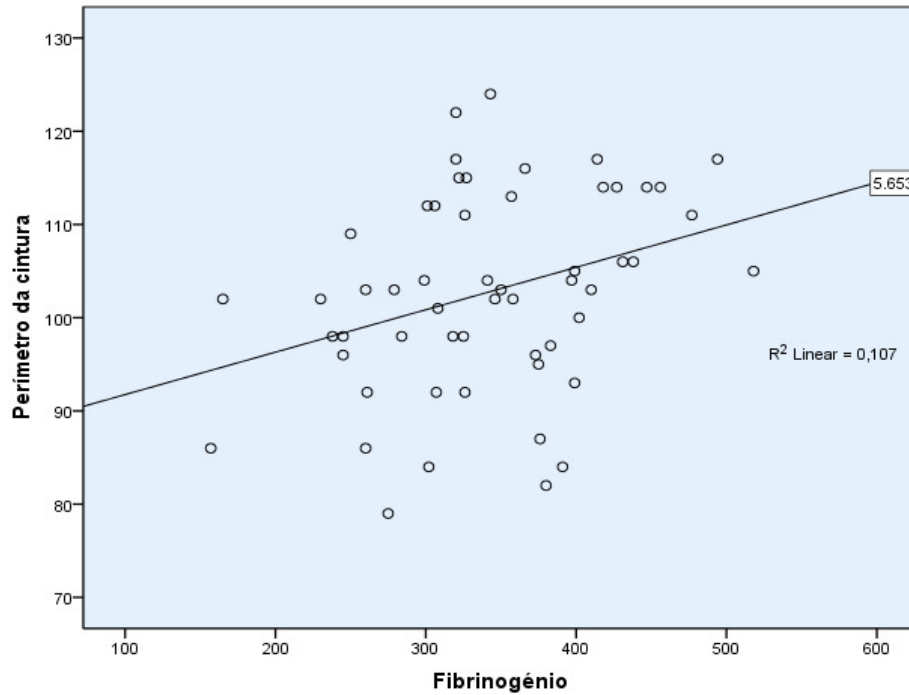


Figura 6. Diagrama de dispersão dos valores de fibrinogénio perante o perímetro da cintura

IV. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Como mencionado no capítulo II, quando se fala de aterosclerose tem-se em consideração o endotélio, a sua disfunção vascular, assim como os marcadores de funcionamento do endotélio (Óxido Nítrico e o Fibrinogénio) e os marcadores associados a doenças cardiovasculares (a Interleucina 6 e a Proteína C Reativa). A caracterização do estado da função endotelial e a identificação das possíveis medidas preventivas da doença aterosclerótica, entre elas o exercício físico como meio de acompanhamento de outras terapêuticas clínicas, torna-se recomendável para a prevenção de futuros problemas cardiovasculares.

A partir dos resultados apresentados no capítulo anterior, procede-se à sua interpretação e discussão.

4.1 Variáveis dos biomarcadores e aptidão física funcional

A partir dos resultados obtidos após um ano de intervenção, foi possível observar nos biomarcadores, em indivíduos com doenças e fatores de risco cardiovascular, que um programa comunitário realizado com intensidades baixas a moderadas de exercícios aeróbios e de força, alterou significativamente a IL-6 no GE, proporcionando uma diminuição dos seus valores, apesar de não ter permitido alterar significativamente as restantes variáveis sanguíneas.

Salienta-se no entanto, que a intervenção de um programa com estas características (comunitário) não permitiu seguir com todo o rigor, o controlo das intensidades de treino, como seria possibilitado numa situação laboratorial, o que pode ter limitado à partida os seus resultados. Para além de que, como os valores médios de fibrinogénio e de PCR (únicas variáveis sanguíneas cujos valores de corte são conhecidos), em ambos os grupos, quer na avaliação inicial como final, se situaram dentro dos parâmetros saudáveis^{95, 140}, não seria expectável que houvesse melhorias significativas nestas variáveis, o que pode de alguma forma explicar o facto de não ter havido diferenças entre os grupos.

Apesar de só se ter observado uma diminuição significativa da IL-6 no GE, os resultados dos restantes biomarcadores puderam no entanto, sugerir (tendencialmente) algumas melhorias nos valores sanguíneos dos indivíduos que praticaram exercício físico.

Pois, se por um lado e com base na tendência dos resultados do GC passado um ano, os indivíduos que não realizaram exercício físico tiveram um aumento na circulação sanguínea de um dos marcadores inflamatórios, como a PCR (14%) e uma ligeira diminuição do NO (-7%), seguindo a tendência de estudos que verificaram um aumento desta proteína^{99, 100, 141-144} e uma

diminuição do NO^{10, 50-54} com a idade. Por um outro lado e com tendência contrária, os indivíduos que praticaram exercício físico tiveram um aumento do NO (15%) e uma diminuição significativa da IL-6 (-15%), permitindo supor que a prática regular de exercício físico aeróbio e de força muscular pode ter atenuado, a perda associada à idade que se verificou na resposta vasodilatadora do endotélio, conforme confirmado na literatura^{10, 50-54} e diminuí, na corrente sanguínea, a circulação de um dos biomarcadores inflamatórios associados à doença cardiovascular (IL-6). Reforçando assim o que já se encontra publicado, ou seja que o exercício físico é recomendável como meio de acompanhamento de outras terapêuticas clínicas e na prevenção de futuros eventos cardiovasculares.

Mas a influência do exercício físico não ficou só por aqui, pois os resultados das variáveis da aptidão física funcional e do PC melhoraram claramente nos indivíduos do GE, enquanto nos indivíduos do GC pioraram significativamente, incluindo também no peso e no IMC, o que significa que o programa comunitário contribuiu para a melhoria da aptidão física funcional e da composição corporal dos indivíduos com doença e fatores de risco cardiovascular fisicamente ativos, proporcionando nestes adequados níveis de capacidade funcional, que são pré-requisitos importantes para uma vida independente e produtiva.

Apesar de os resultados do questionário que avaliou a capacidade funcional para a realização das tarefas do dia-a-dia não terem revelado melhorias significativas no GE, convém no entanto ressaltar que o intervalo de pontos do nível baixo e do nível moderado é bem superior ao do nível elevado, pois basta que os indivíduos percam um ponto (numa só tarefa), para baixarem do nível elevado para o nível moderado ou vice-versa, enquanto nos restantes níveis os indivíduos podem melhorar na realização de mais tarefas, continuando a permanecer no mesmo nível. Neste estudo, nos indivíduos que não realizaram exercício físico verificou-se uma diferença intra-grupo significativa, pois alguns dos indivíduos que se situavam no início do estudo no nível elevado, passaram a situar-se no nível moderado ao fim de um ano.

Relativamente à composição corporal, tanto na avaliação inicial como na avaliação final, ambos os grupos apresentaram valores de PC e de IMC superiores aos considerados saudáveis²³⁷, revelando (pelos resultados do PC) um risco muito aumentado de complicações metabólicas e a existência de pré-obesidade (segundo os resultados do IMC). No entanto na variável do PC, os indivíduos que realizaram exercício físico conseguiram diminuir os seus valores passado um ano e consequentemente o risco de complicações metabólicas²³⁷. Desta forma o exercício físico beneficiou estes indivíduos, pois sabe-se que o PC encontra-se diretamente correlacionado com a

gordura intra-abdominal e com o risco de doença cardiovascular^{121, 229, 240} e existe uma relação entre o aumento da gordura abdominal e a morbilidade e a mortalidade²⁴⁰.

4.1.1 Influência do exercício físico no NO

Relativamente ao NO, os resultados do presente estudo revelaram apenas uma tendência para seguir o que tem sido pesquisado na literatura, sobre a melhoria da função vasodilatadora do endotélio em indivíduos com doenças cardiovasculares que praticaram exercício físico⁶⁻¹⁶. Contudo, esta tendência de resultados apenas nos permite supor a possibilidade de alguma melhoria na disfunção do endotélio desses indivíduos (uma vez que se sabe que a disfunção do endotélio é caracterizada por uma diminuição da atividade do vasodilatador dependente do endotélio³⁷, revelando-se uma manifestação de doença vascular^{35, 36}), pois as características do exercício físico, nomeadamente de baixa a moderada intensidade, não foram suficientes para provocar um aumento significativo deste vasodilatador.

Verificou-se também, pela associação inversa entre os valores iniciais do NO com as respetivas diferenças de momentos de avaliação, que os indivíduos que apresentavam valores inferiores neste biomarcador, antes da intervenção do exercício físico, foram aqueles que obtiveram, após a intervenção, diferenças de resultados superiores nessa mesma variável e vice-versa.

Se por um lado, a prática de exercício físico proporcionou, nos indivíduos do GE, esta tendência de aumento de NO, os indivíduos com doenças cardiovasculares que não praticaram exercício físico do GC, obtiveram um efeito inverso na promoção da atividade vasodilatadora do endotélio conforme documentado na literatura^{48, 71}. Verificou-se nestes indivíduos uma tendência de diminuição na corrente sanguínea dos valores de NO que pode ter provocado, nestes indivíduos, uma consequentemente diminuição do fluxo sanguíneo e da condutância vascular, proporcionando assim uma deflação do efeito das forças de cisalhamento do fluxo sanguíneo⁴⁸, contribuindo para uma redução da perfusão muscular e da capacidade funcional^{55, 57} e para o aumento do risco cardiovascular⁵, como mencionado na literatura.

Embora se desconheça uma intensidade específica para melhorar a resposta vasodilatadora do endotélio, pois, de acordo com alguns estudos analisados, à exceção dos exercícios aeróbios de baixa intensidade⁹, os exercícios realizados quer a uma intensidade moderada^{9, 63}, quer a uma intensidade elevada (treino intervalado)^{13, 83, 84} proporcionaram uma melhoria na capacidade vasodilatadora do endotélio em indivíduos com doença ou fator de risco cardiovascular. No presente trabalho, a intensidade dos exercícios aeróbios situou-se numa intensidade baixa a moderada, pelo que se pode mencionar, pelos resultados apresentados, que esta intensidade de

esforço pode não ter sido suficiente para induzir alterações significativas nestas variáveis, presumindo-se a necessidade de elevar um pouco mais a intensidade dos exercícios aeróbios, para se conseguir confirmar melhorias significativas. Sugerindo-se assim, a realização de futuros estudos que comparem diferentes intensidades de exercício aeróbio, passado um ano, em doentes com fatores de risco e doentes cardiovasculares.

No que diz respeito ao tipo de treino aplicado neste estudo, os resultados sobre o NO apenas nos podem sugerir uma tendência para ir ao encontro do que se esperava, porque, de acordo com outros estudos analisados, o treino combinado (de exercício aeróbio com força resistência) proporcionou melhorias na função vasodilatadora do endotélio em indivíduos com DAC ⁸⁰, após um recente enfarte de miocárdio ¹², com ICC ⁶, com hipercolesterolemia ⁸ e com diabetes ⁸¹. Este tipo de treino pode ter proporcionado um aumento do efeito das forças de cisalhamento ¹², o que pode ter provocado um aumento da libertação do NO, como resultado não só do aumento do fluxo sanguíneo, como também de outras variáveis hemodinâmicas, como o aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial, que podem ter atuado nas paredes dos vasos ¹².

De acordo com o que tem sido apresentado, sabe-se que tanto o treino de exercício aeróbio, como o treino combinado provocou uma melhoria na resposta vasodilatadora do endotélio, no entanto desconhece-se a influência de um programa aeróbio versus um programa combinado na resposta do NO após um ano de intervenção.

Desta forma, perante os resultados do NO dos indivíduos do GE e perante os estudos pesquisados, não se conseguiu comparar com outros estudos se foi o tipo de treino e/ou o tempo de realização do estudo que não permitiu observar melhorias significativas nos valores do NO, pois não se conhece até ao momento nenhum estudo que tenha avaliado esta variável (perante diferentes tipos de programas de exercício físico) após um ano de estudo, através da recolha de sangue e subsequente quantificação dos produtos derivados do NO.

No que diz respeito à influência do exercício físico na relação entre a aptidão aeróbia com o NO, os estudos pesquisados constatarem uma evidente associação entre a melhoria da aptidão aeróbia e o aumento da função vasodilatadora dependente do endotélio, em indivíduos com doenças e fatores de risco cardiovasculares ^{12, 13, 23, 64, 66, 67, 78, 80, 86}. No presente trabalho, não se encontrou uma associação entre o NO e a resistência aeróbia, apenas se pode constatar, no GE, passado um ano de intervenção, que houve uma tendência de aumento dos valores do NO perante a melhoria significativa da aptidão aeróbia, enquanto a tendência de diminuição dos valores do NO, no GC, foi acompanhada por uma diminuição significativa da resistência aeróbia.

Relativamente à composição corporal, sabe-se que uma das condições que parece influenciar uma insuficiente resposta do vasodilatador dependente do endotélio é a obesidade ⁵⁸. Neste estudo, não se verificou nenhuma associação entre o NO e as variáveis indicadoras de obesidade.

No que concerne à influência do exercício físico nestas variáveis, os estudos pesquisados não analisaram a associação entre o aumento do vasodilatador dependente do endotélio e a diminuição destas variáveis indicadoras de obesidade perante o exercício físico. Apesar de ter havido estudos que, por um lado, encontraram uma diminuição do PC e um aumento do NO proporcionado pelo exercício físico ^{23, 70} e que foi uma tendência seguida pelos resultados do presente trabalho, um outro estudo realizado ⁸⁹, em indivíduos com doença e/ou fatores de risco cardiovascular, constatou, por outro lado, que o exercício físico aumentou o fluxo sanguíneo como resposta à ACh, mas não alterou significativamente o PC e o IMC.

4.1.2 Influência do exercício físico no fibrinogénio

Relativamente ao fibrinogénio, verificou-se no presente trabalho e perante todos os indivíduos antes da intervenção, que os seus valores foram mais elevados nas mulheres do que nos homens, à semelhança dos resultados de outros estudos ^{96, 98, 103}.

No que diz respeito à influência do exercício físico nos valores sanguíneos do fibrinogénio, por um lado os resultados dos indivíduos do GE não permitiram acompanhar o que foi pesquisado na literatura, uma vez que tanto os estudos longitudinais ¹⁷⁻²³, como os estudos transversais ²⁴⁻²⁹, apontaram para uma diminuição dos valores de fibrinogénio com o aumento da atividade física e com o exercício físico (o que não aconteceu com os indivíduos do GE no presente trabalho). Por um outro lado a tendência de aumento dos valores desta variável nos indivíduos do GC, foi ao encontro de outros estudos analisados, que revelaram um aumento desta proteína perante um estilo de vida menos ativo ^{21, 22, 119, 127}. Salienta-se que muitos dos estudos analisados ao longo da literatura reportaram resultados de indivíduos com valores de fibrinogénio acima do considerado saudável ⁹⁵, o que não aconteceu no presente trabalho.

Na relação entre o fibrinogénio e a intensidade do exercício aeróbio, não se encontraram muitos estudos que analisassem a influência de programas contínuos de exercício aeróbio intenso em populações cardíacas, sabe-se apenas que, em indivíduos com hipertensão ligeira, tanto o exercício aeróbio intenso ¹³¹, como o exercício aeróbio moderado ²³ provocaram uma diminuição desta proteína. No entanto, a maioria dos estudos pesquisados destacaram o exercício aeróbio a uma intensidade moderada como variável independente analisada, não se tendo encontrado estudos com exercícios combinados (aeróbio+força), para além de que as adaptações crónicas

desta proteína não foram analisadas após um ano de intervenção. Desta forma e à semelhança do NO, sugere-se a realização de futuros estudos que comparem diferentes intensidades e programas de exercício físico, passado um ano, em doentes com fatores de risco e doença cardiovascular.

Na relação do fibrinogénio com a aptidão aeróbia, o presente estudo constatou, perante todos os elementos da amostra no início do estudo, uma associação inversa entre o fibrinogénio e a resistência aeróbia, que não pôde ser fundamentada pela literatura, pois apesar dos estudos reportados verificarem que o exercício aeróbio proporcionou uma clara melhoria dos valores desta proteína, em indivíduos com doença e/ou fatores de risco cardiovascular^{23, 131, 132, 136}, não apuraram, se existiu alguma associação significativa entre a aptidão aeróbia e o fibrinogénio nestes mesmos indivíduos.

No que diz respeito às variáveis que se encontram relacionadas com o aumento do risco de mortalidade por doença cardiovascular (como o peso, o IMC e o PC)²³⁰⁻²³⁵ e que permitem fornecer informações para a avaliação do excesso de peso e da obesidade do indivíduo^{229, 236}, verificou-se na literatura, em homens e em mulheres, uma associação direta entre o fibrinogénio e o IMC^{17, 96, 98} e o PC^{96, 98, 100}. Neste estudo, constatou-se uma associação direta entre o fibrinogénio e o PC, perante todos os elementos da amostra no início do estudo, assim como entre a diferença de resultados do momento inicial para o momento final do fibrinogénio com o peso e o IMC (após um ano de exercício), podendo-se considerar esta proteína como um fator de risco de doenças cardiovascular associado à adiposidade, tal como foi encontrado em outros estudos^{92, 99, 116-118}.

4.1.3 Influência do exercício físico na IL-6 e na PCR

Numa análise agora mais específica sobre a IL-6 e a PCR, constatou-se claramente, pelos resultados apresentados, uma relação e uma associação direta entre os resultados dos indivíduos nestas duas variáveis.

A IL-6 diminuiu significativamente após um ano de intervenção nos indivíduos que realizaram exercício físico e a PCR teve uma tendência de aumento nos indivíduos do GC (14%) que não realizaram exercício físico, sugerindo alguma ligação, conforme documentado na literatura, entre o sedentarismo e a inflamação sistémica de baixo grau em idosos^{127, 141, 171, 172} e em indivíduos com síndrome metabólico²⁸.

Focando este resultado animador, pode-se dizer que a diminuição significativa da IL-6 foi ao encontro dos estudos que encontraram, com o exercício físico, uma diminuição deste marcador, independentemente da perda de gordura corporal^{16, 21, 22, 30-34}. Não se pode é afirmar claramente

que essa diminuição, proporcionada pelo exercício, se deveu à diminuição dos valores de gordura corporal^{23, 146, 168, 173}, pois se por um lado se verificou uma diminuição significativa do perímetro da cintura e da IL-6 nos indivíduos do GE, por outro lado não foi encontrada nenhuma associação entre estas variáveis.

No entanto os resultados do presente trabalho superaram os resultados de outros estudos realizados, pois verificou-se uma melhoria significativa na aptidão aeróbia, na força muscular e nos níveis de IL-6 perante o exercício combinado, enquanto em outros estudos analisados, o exercício combinado, apesar de ter proporcionado uma melhoria da aptidão aeróbia e da força muscular, não provocou alterações plasmáticas nos níveis de IL-6 circulatória^{179, 180} e nem o treino de força afetou os níveis de IL-6 em idosos, apesar de ter melhorado nestes a força muscular¹⁷⁹.

No presente estudo, a associação inversa entre os valores iniciais da IL-6 com as respetivas diferenças de momentos de avaliação, permitiu ainda verificar que os indivíduos que apresentavam valores superiores neste biomarcador, antes da intervenção do exercício físico, foram aqueles que obtiveram diferenças de resultados inferiores nessa mesma variável, após a intervenção.

No que diz respeito à resistência aeróbia, houve estudos que constatarem perante o exercício aeróbio, uma associação inversa entre a aptidão aeróbia e a PCR e a IL-6, em adultos saudáveis^{33, 138, 214}, em idosos com doenças cardiovasculares^{181, 215} e em hipertensos²³.

Neste estudo, apesar de se ter verificado nos indivíduos que praticaram exercício físico uma melhoria dos valores médios da IL-6, da resistência aeróbia e da força de membros inferiores, sugerindo uma ligação entre estas variáveis e que vai ao encontro de estudos que constatarem que as melhorias do nível de aptidão aeróbia e de atividade física provocaram uma diminuição dos valores de inflamação e do risco de doenças cardiovasculares^{154, 217} e que um programa de exercício combinado, realizado a uma intensidade baixa a moderada, pode ser suficiente para melhorar significativamente a IL-6^{30, 33, 169}. Curiosamente também se constatou uma associação direta entre as diferenças de resultados do momento inicial para o momento final da IL-6 com as diferenças de resultados da resistência aeróbia e da força de membros inferiores.

Embora se tenha realizado um período de repouso de 24 horas após o último treino para a avaliação da IL-6, este resultado pode ser explicado pelo fato de diversos estudos^{192-194, 196-199} terem constatado que o exercício físico (como resposta aguda) provoca um aumento e a libertação da IL-6 no plasma sanguíneo e nas células musculares, através da contração das fibras

musculares e que esse aumento da IL-6, não seja por si só, uma resposta inflamatória, mas sim uma consequência da contração muscular, quer concêntrica ¹⁹³ quer excêntrica ^{168, 182, 196}, pois a IL-6 produzida localmente no músculo ativo conduz também ao aumento desta citocina a nível plasmático ²⁰¹. Dando assim ênfase à tese de o tecido muscular (através da contração) ser a fonte responsável pelo aumento da IL-6 e de a IL-6 circulante poder ser proporcional à quantidade de massa muscular do sujeito.

Embora os resultados destes estudos tenham sido analisados perante uma sessão de exercício físico, os resultados do presente trabalho permitem sugerir que os indivíduos que praticaram exercício físico e que tiveram valores superiores de força muscular e consequentemente melhores resultados na contração muscular, foram aqueles obtiveram também valores superiores de IL-6, quando comparados com os indivíduos que perderam níveis de força como resultado da falta de exercício físico. Como para se obter melhorias na resistência aeróbia, também se verifica melhorias na força muscular, esta pode ser uma explicação para que a proporção da variação total da IL-6 seja explicada em 23% pela resistência aeróbia e em 26% pela força de membros inferiores, sugerindo alguma ligação entre as adaptações agudas e crónicas da IL-6, perante a melhoria da contração muscular com o exercício físico.

Recomenda-se, por isso a realização de futuros estudos que analisem com mais pormenor o comportamento da IL-6 perante as melhorias da força e da resistência aeróbia com o exercício físico e a ligação entre as adaptações agudas e crónicas desta citocina perante o exercício físico combinado, através de diversos momentos de avaliação destas variáveis ao longo de um ano de exercício físico.

No que concerne à relação entre os níveis de PCR, de IL-6 e a obesidade, este estudo e à semelhança dos resultados da grande maioria dos estudos, encontraram claramente uma relação e uma associação direta, em homens e mulheres, entre a IL-6 e a PCR com a obesidade (nomeadamente com o PC e o IMC) ^{145, 146, 154, 162-165, 217}. Observou-se também, nos indivíduos do GC passado um ano, um aumento da PCR (14%) e um aumento significativo de todas as variáveis indicadoras de obesidade, o que sugere também alguma relação entre este biomarcador e a obesidade perante a falta de exercício físico.

Salienta-se também o fato de se ter constatado, neste estudo (perante a amostra total e antes da intervenção), que os indivíduos que se encontravam abaixo do valor de corte da PCR, foram os mesmos que apresentaram um valor médio inferior de fibrinogénio, sugerindo uma ligação entre estas duas proteínas.

V. CONCLUSÕES

De acordo com os resultados da presente investigação e respeitando o quadro de limitações da mesma, pode-se dizer que um programa comunitário de exercício físico produz efeitos positivos em alguns dos biomarcadores analisados e na aptidão física funcional em indivíduos com doenças e fatores de risco cardiovasculares. Em contrapartida, as pessoas que não praticam exercício físico estão sujeitas a piorar os biomarcadores estudados e a aptidão física funcional.

Comparando o grupo de exercício físico com o grupo de controlo parece possível concluir que, as pessoas com doenças e fatores de risco cardiovascular que realizaram exercício físico durante um ano:

- Melhoraram os valores sanguíneos da IL-6, enquanto as pessoas que não realizaram exercício físico permaneceram com os mesmos valores.
- Apesar de não se ter verificado melhorias significativas nas restantes variáveis sanguíneas, tiveram uma tendência para melhorar também os valores do NO e não tiveram grandes oscilações de resultados no fibrinogénio e na PCR, enquanto as pessoas que não realizaram exercício físico tiveram uma tendência para piorar as variáveis do fibrinogénio, do NO e da PCR.
- Melhoraram em todas as variáveis da aptidão física funcional e no PC, enquanto as pessoas que não realizaram exercício físico pioraram em todas as variáveis da aptidão física funcional, incluindo no peso, no IMC e no PC.
- Permaneceram no mesmo nível de funcionalidade para as tarefas do dia-a-dia, enquanto as pessoas que não realizaram exercício físico baixaram para um nível de funcionalidade mais baixo.
- Que tiveram diferenças de valores superiores de resistência aeróbia e de força muscular (consequentemente melhores resultados na contração muscular) passado um ano, foram aquelas que obtiveram também valores superiores de IL-6.

Sugerindo que o exercício físico, pode ser recomendável como meio de acompanhamento de outras terapêuticas clínicas e de prevenção de futuros problemas cardiovasculares.

Relativamente ao tipo de treino (aeróbio+força) e à intensidade (baixa a moderada) aplicada nos exercícios, verifica-se que não foram suficientes para provocar alterações significativas na maioria das variáveis analisadas, mas foram suficientes para alterar a IL-6.

Relativamente à relação/associação entre as variáveis (género, biomarcadores e aptidão física funcional) verifica-se:

- As mulheres apresentam valores superiores de fibrinogénio em relação aos homens.
- Não há nenhuma relação entre o nível de funcionalidade e as variáveis dos biomarcadores.
- Uma associação direta entre o fibrinogénio e os biomarcadores inflamatórios (tanto com a IL-6, como com a PCR).
- Uma associação direta entre o fibrinogénio e a obesidade (nomeadamente com o PC).
- Uma associação inversa entre o fibrinogénio e a resistência aeróbia.
- Uma associação direta entre os dois biomarcadores inflamatórios (IL-6 e PCR).
- Uma associação direta entre os dois biomarcadores inflamatórios e a obesidade.
- O NO não apresenta nenhuma associação com as restantes variáveis dos biomarcadores e nem com a aptidão física funcional.

VI. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Como limitações deste estudo pode-se mencionar:

- A constituição da amostra limitou à partida a potência dos resultados, nomeadamente a impossibilidade de dividir aleatoriamente os grupo de estudo, pois a seleção dos indivíduos para cada grupo foi realizada de acordo com a disponibilidade e a vontade dos indivíduos em participar ou não num programa de exercício físico durante um ano.
- A intervenção de um programa com estas características (comunitário) não permitiu seguir com todo o rigor, o controlo das intensidades de treino, como seria possibilitado numa situação laboratorial, o que pode ter limitado à partida os seus resultados, uma vez que não foi possível realizar uma prova de esforço para calcular a frequência de treino real a cada indivíduo.
- Outra limitação foi o fato de não se ter controlado o nível de atividade física dos dois grupos (para além do programa de intervenção no GE), assim como não se ter avaliado a percentagem e os kilos de massa gorda e de massa magra, o que nos poderia possibilitar uma outra interpretação dos resultados.

VII. Referências Bibliográficas

1. Direção Geral de Saúde. Programa nacional de prevenção e controlo das doenças cardiovasculares. *Ministério da Saúde*. 2006
2. Müller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, Willich SN. An update on regional variation in cardiovascular mortality within europe. *European Heart Journal*. 2008;29:1316-1326
3. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation*. 2000;101:1899-1906
4. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2001;104:2673-2678
5. Padilla J, Johnson BD, Newcomer SC, Wilhite DP, Mickleborough TD, Fly AD, Mather KJ, Wallace JP. Adjusting flow-mediated dilation for shear stress stimulus allows demonstration of endothelial dysfunction in a population with moderate cardiovascular risk. *Journal of Vascular Research*. 2009;46:592-600
6. Maiorana A, O'Driscoll G, Dembo L, Cheetham C, Goodman C, Taylor R, Green D. Effect of aerobic and resistance exercise training on vascular function in heart failure. *Heart and Circulatory Physiology*. 2000a;279:1999-2005
7. DeSouza CA, Shapiro LF, Clevenger CM, Dinunno FA, Monahan KD, Tanaka H, Seals DR. Regular aerobic exercise prevents and restores age-related declines in endothelium-dependent vasodilation in healthy men. *Circulation*. 2000;102:1351-1357
8. Walsh JH, Yong G, Cheetham C, Watts GF, O'Driscoll GJ, Taylor RR, Green DJ. Effects of exercise training on conduit and resistance vessel function in treated and untreated hypercholesterolaemic subjects. *European Heart Journal*. 2003b;24:1681-1690
9. Goto C, Higashi Y, Kimura M, Noma K, Hara K, Nakagawa K, Kawamura M, Chayama K, Yoshizumi M, Nara I. Effect of different intensities of exercise on endothelium-dependent vasodilation in humans: Role of endothelium-dependent nitric oxide and oxidative stress. *Circulation*. 2003;108:530-537
10. Rassaf T, Lauer T, Heiss C, Balzer J, Mangold S, Leyendecker T, Rottler J, Drexhage C, Meyer C, Kelm M. Nitric oxide synthase-derived plasma nitrite predicts exercise capacity. *British Journal of Sports Medicine*. 2007;41:669-673
11. Seals DR, DeSouza CA, Donato AJ, Tanaka H. Habitual exercise and arterial aging. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105:1323-1332
12. Vona M, Codeluppi GM, Iannino T, Ferrari E, Bogousslavsky J, von Segesser LK. Effects of different types of exercise training followed by detraining on endothelium-dependent dilation in patients with recent myocardial infarction. *Circulation*. 2009;119:1601-1608
13. Stensvold D, Tjonna AE, Skaug E-A, Aspenes S, Stolen T, Wisloff U, Slordahl SA. Strength training versus aerobic interval training to modify risk factors of metabolic syndrome. *Journal of Applied Physiology*. 2010;108:804-810
14. Okamoto T, Masuhara M, Ikuta K. Combined aerobic and resistance training and vascular function: Effect of aerobic exercise before and after resistance training. *Journal of Applied Physiology*. 2007;103:1655-1661
15. Rakobowchuk M, Tanguay S, Burgomaster KA, Howarth KR, Gibala MJ, MacDonald MJ. Sprint interval and traditional endurance training induce similar improvements in peripheral arterial stiffness and flow-mediated dilation in healthy humans. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2008;295:R236-R242
16. Ribeiro F, Alves AJ, Duarte JA, Oliveira J. Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International Journal of Cardiology*. 2010;141:214-221
17. Stefanick ML, Legault C, Tracy RP, Howard G, Kessler CM, Lucas DL, Bush TL. Distribution and correlates of plasma fibrinogen in middle-aged women: Initial findings of the postmenopausal estrogen/progestin interventions (pepi) study. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1995;15:2085-2092

18. Montgomery HE, Clarkson P, Nwose OM, Mikailidis DP, Jagroop IA, Dollery C, Moulton J, Benhizia F, Deanfield J, Jubbs M. The acute rise in plasma fibrinogen concentration with exercise is influenced by the g-453-a polymorphism of the β -fibrinogen gene. *Journal Clinical Investigation*. 1996;16:386-391
19. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, Larson VG, Cain KC, Beard JC, Abrass IB. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation*. 1991;83:1692-1699
20. Goette A, Weber M, Lendeckel U, Welte T, Lutze G, Klein HU. Effect of physical exercise on platelet activity and the von-willebrand-factor in patients with persistent lone atrial fibrillation. *Journal of Interventional Cardiac Electrophysiology*. 2004;10:139-146
21. Autenrieth C, Schneider A, Doring A, Meisinger C, Herder C, Koenig W, Huber G, Thorand B. Association between different domains of physical activity and markers of inflammation. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009;41:1706-1713
22. Hamer M, Stamatakis E. Physical activity and mortality in men and women with diagnosed cardiovascular disease. *Journal of Cardiovascular Risk*. 2009b;16:156-160
23. De Meirelles LR, Mendes-Ribeiro AC, Mendes MAP, da Silva M, Ellory J, Mann GE, Brunini TMC. Chronic exercise reduces platelet activation in hypertension: Upregulation of the l-arginine-nitric oxide pathway. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2009;19:67-74
24. Connelly JB, Cooper JA, Meade TW. Strenuous exercise, plasma fibrinogen, and factor vii activity. *British Heart Journal*. 1992;67:351-354
25. Geffken DF, Cushman M, Burke GL, Polak JF, Sakkinen PA, Tracy RP. Association between physical activity and markers of inflammation in a healthy elderly population. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153:242-250
26. DeSouza CA, Jones PP, Seals DR. Physical activity status and adverse age-related differences in coagulation and fibrinolytic factors in women. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1998;18:362-368
27. Eliasson M, Asplund K, Evrin PE. Regular leisure time physical activity predicts high activity of tissue plasminogen activator: The northern sweden monica study. *International Journal of Epidemiology*. 1996;25:1182-1188
28. Watz H, Waschki B, Kirsten A, Müller K-C, Kretschmar G, Meyer T, Holz O, Magnussen H. The metabolic syndrome in patients with chronic bronchitis and copd. *Chest*. 2009;136:1039-1046
29. Myint PK, Luben RN, Wareham NJ, Welch AA, Bingham SA, Khaw K-T. Physical activity and fibrinogen concentrations in 23,201 men and women in the epic-norfolk population-based study. *Atherosclerosis*. 2008;198:419-425
30. Rauramaa R, Halonen P, Vaisanen SB, Lakka TA, Schmidt-Trucksass A, Berg A, Penttila IM, Rankinen T, Bouchard C. Effects of aerobic physical exercise on inflammation and atherosclerosis in men: The dnasco study a six-year randomized, controlled trial. *Exercise and Atherosclerosis*. 2004;140:1007-1014
31. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *The Journal of the American Medical Association*. 1999;281:1722-1729
32. Hamer M, Stamatakis E. Physical activity and risk of cardiovascular disease events: Inflammatory and metabolic mechanisms. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2009a;41:1206-1211
33. Donges CE, Duffield R, Drinkwater EJ. Effects of resistance or aerobic exercise training on interleukin-6, c-reactive protein, and body composition. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2010;42:304-313
34. Munk PS, Breland UM, Aukrust P, Ueland T, Kvaløy JT, Larsen AI. High intensity interval training reduces systemic inflammation in post-pci patients. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2011;18:850-857
35. McLenachan JM, Vita J, Fish DR, Treasure CB, Cox DA, Ganz P, Selwyn AP. Early evidence of endothelial vasodilator dysfunction at coronary branch points. *Circulation*. 1990;82:1169-1175

36. Fish RD, Nabel EG, Selwyn AP, Ludmer PL, Mudge GH, Kirshenbaum JM, Schoen FJ, Alexander RW, Ganz P. Responses of coronary arteries of cardiac transplant patients to acetylcholine. *The Journal of Clinical Investigation*. 1988;81:21-31
37. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ, Williams RE, Heifetz SM. Endothelium-dependent vasodilation is attenuated in patients with heart failure. *Circulation*. 1991;84:1589-1596
38. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, Balidemaj K, Dimayuga C, Hudaihed A, Yasskiy A. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 2005;111:310-314
39. Furchgott RF, Vanhoutte PM. Endothelium-derived relaxing and contracting factors. *The FASEB Journal*. 1989;3:2007-2018
40. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327:524-526
41. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *National Academy of Sciences of the United States of America*. 1987;84:9265-9269
42. Palmer RMJ, Rees DD, Ashton DS, Moncada S. L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 1988;153:1251-1256
43. Moncada S, Higgs EA. The discovery of nitric oxide and its role in vascular biology. *British Journal of Pharmacology*. 2006 147:S193-S201
44. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288:373-376
45. Moncada S. Nitric oxide: Discovery and impact on clinical medicine. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1999;92:164-169
46. Gielen S, Schuler G, Hambrecht R. Exercise training in coronary artery disease and coronary vasomotion. *Circulation*. 2001;103:e1-e6
47. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension*. 1986;8:37-44
48. Thijssen DHJ, Bullens LM, van Bommel MM, Dawson EA, Hopkins N, Tinken TM, Black MA, Hopman MTE, Cable NT, Green DJ. Does arterial shear explain the magnitude of flow-mediated dilation? A comparison between young and older humans. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2009;296:57-64
49. Cherry PD, Furchgott RF, Zawadzki JV, Jothianandan D. Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of American*. 1982;79:2106-2110
50. Taddei S, Galetta F, Viridis A, Ghiadoni L, Salvetti G, Franzoni F, Giusti C, Salvetti A. Physical activity prevents age-related impairment in nitric oxide availability in elderly athletes. *Circulation*. 2000;101:2896-2902
51. Gerhard M, Roddy MA, Creager SJ, Creager MA. Aging progressively impairs endothelium-dependent vasodilation in forearm resistance vessels of humans. *Hypertension*. 1996;27:849-853
52. Taddei S, Viridis A, Mattei P, Ghiadoni L, Gennari A, Fasolo CB, Sudano I, Salvetti A. Aging and endothelial function in normotensive subjects and patients with essential hypertension. *Circulation*. 1995;91:1981-1988
53. MacAllister R. Ageing is associated with impairment of nitric oxide and prostanoid dilator pathways in the human forearm. *Clinical Science*. 2002;102:595-600
54. Black MA, Cable NT, Thijssen DHJ, Green DJ. Impact of age, sex, and exercise on brachial artery flow-mediated dilatation. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2009;297:H1109-H1116
55. Dinunno FA, Jones PP, Seals DR, Tanaka H. Limb blood flow and vascular conductance are reduced with age in healthy humans: Relation to elevations in sympathetic nerve activity and declines in oxygen demand. *Circulation*. 1999;100:164-170
56. Dinunno FA, Tanaka H, Monahan KD, Clevenger CM, Eskurza I, DeSouza CA, Seals DR. Regular endurance exercise induces expansive arterial remodelling in the trained limbs of healthy men. *The Journal of Physiology*. 2001;534:287-295

57. Dinunno FA, Seals DR, DeSouza CA, Tanaka H. Age-related decreases in basal limb blood flow in humans: Time course, determinants and habitual exercise effects. *The Journal of Physiology*. 2001b;531:573-579
58. Steinberg HO, Chaker H, Leaming R, Johnson A, Brechtel G, Baron AD. Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. *Circulation*. 1996;97:2601-2610
59. De Ciuceis C, Porteri E, Rizzoni D, Corbellini C, La Boria E, Boari GEM, Pilu A, Mittempergher F, Di Betta E, Casella C, Nascimbeni R, Rosei CA, Ruggeri G, Caimi L, Rosei EA. Effects of weight loss on structural and functional alterations of subcutaneous small arteries in obese patients. *Hypertension*. 2011;58:29-36
60. Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, Kimura M, Noma K, Sasaki S, Hara K, Matsuura H, Goto C, Oshima T. Low body mass index is a risk factor for impaired endothelium-dependent vasodilation in humans: Role of nitric oxide and oxidative stress. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:256-263
61. Dyke CK, Proctor DN, Dietz NM, Joyner MJ. Role of nitric oxide in exercise hyperaemia during prolonged rhythmic handgripping in humans. *The Journal of Physiology*. 1995;488:259-265
62. Gilligan DM, Panza JA, Kilcoyne CM, Waclawiw MA, Casino PR, Quyyumi AA. Contribution of endothelium-derived nitric oxide to exercise-induced vasodilation. *Circulation*. 1994;90:2853-2863
63. Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S, Yoshimizu A, Sasaki N, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects: Role of endothelium-derived nitric oxide. *Circulation*. 1999b;100:1194-1202
64. De Filippis E, Cusi K, Ocampo G, Berria R, Buck S, Consoli A, Mandarino LJ. Exercise-induced improvement in vasodilatory function accompanies increased insulin sensitivity in obesity and type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91:4903-4910
65. Higashi Y, Sasaki S, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension*. 1999a;33:591-597
66. Sixt S, Rastan A, Desch S, Sonnabend M, Schmidt A, Schuler G, Niebauer J. Exercise training but not rosiglitazone improves endothelial function in prediabetic patients with coronary disease. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2008;15:473-479
67. Linke A, Schoene N, Gielen S, Hofer J, Erbs S, Schuler G, Hambrecht R. Endothelial dysfunction in patients with chronic heart failure: Systemic effects of lower-limb exercise training. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:392-400
68. Green DJ, Maiorana A, O'Driscoll G, Taylor R. Effect of exercise training on endothelium-derived nitric oxide function in humans. *The Journal of Physiology*. 2004;561:1-25
69. Rakobowchuk M, McGowan CL, de Groot PC, Hartman JW, Phillips SM, MacDonald MJ. Endothelial function of young healthy males following whole body resistance training. *Journal of Applied Physiology*. 2005;98:2185-2190
70. Roberts CK, Vaziri ND, Barnard RJ. Effect of diet and exercise intervention on blood pressure, insulin, oxidative stress, and nitric oxide availability. *Circulation*. 2002;106:2530-2534
71. Harris RA, Padilla J, Hanlon KP, Rink LD, Wallace JP. The flow-mediated dilation response to acute exercise in overweight active and inactive men. *Obesity*. 2008;16:578-584
72. Yasue H, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment. Possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1990;81:482-486
73. Miyachi M, Tanaka H, Kawano H, Okajima M, Tabata I. Lack of age-related decreases in basal whole leg blood flow in resistance-trained men. *Journal of Applied Physiology*. 2005;99:1384-1389

74. Anton MM, Cortez-Cooper MY, DeVan AE, Neidre DB, Cook JN, Tanaka H. Resistance training increases basal limb blood flow and vascular conductance in aging humans. *Journal of Applied Physiology*. 2006;101:1351-1355
75. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: Additional effects of exercise training and oral l-arginine supplementation. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000b;35:706-713
76. Miyachi M, Tanaka H, Yamamoto K, Yoshioka A, Takahashi K, Onodera S. Effects of one-legged endurance training on femoral arterial and venous size in healthy humans. *Journal of Applied Physiology*. 2001;90:2439-2445
77. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000c;342:454-460
78. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Krankel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107:3152-3158
79. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1998;98:2709-2715
80. Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A, Best M, O'Driscoll GJ, Taylor RR, Green DJ. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *Journal of Applied Physiology*. 2003a;95:20-27
81. Maiorana A, O'Driscoll G, Cheetham C, Dembo L, Stanton K, Goodman C, Taylor R, Green D. The effect of combined aerobic and resistance exercise training on vascular function in type 2 diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38:860-866
82. Patterson J, Rehab MEX, Geerling RH, Movement MH, Williams AD, Bamroongsuk V. Moderate-intensity resistance exercise training in patients with chronic heart failure improves strength, endurance, heart rate variability, and forearm blood flow. *Journal of Cardiac Failure*. 2004;10:21-31
83. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJ, Bull T, Jubb M, World M, Deanfield JE. Exercise training enhances endothelial function in young men. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;33:1379-1385
84. Wisloff U, Stoylen A, Loennechen JP, Bruvold M, Rognmo O, Haram PM, Tjonna AE, Helgerud J, Slordahl SA, Lee SJ, Videm V, Bye A, Smith GL, Najjar SM, Ellingsen O, Skjaerpe T. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: A randomized study. *Circulation*. 2007;115:3086-3094
85. Lakka TA, Laukkanen JA, Rauramaa R, Salonen R, Lakka HM, Kaplan GA, Salonen JT. Cardiorespiratory fitness and the progression of carotid atherosclerosis in middle-aged men. *American College of Physicians*. 2001;134:12-21
86. Rinder MR, Spina RJ, Ehsani AA. Enhanced endothelium-dependent vasodilation in older endurance-trained men. *Journal of Applied Physiology*. 2000;88:761-766
87. Sasaki JE, Santos MG. The role of aerobic exercise on endothelial function and on cardiovascular risk factors. *Science*. 2006;87:226-231
88. Watts K, Beye P, Siafarikas A, Davis EA, Jones TW, O'Driscoll G, Green DJ. Exercise training normalizes vascular dysfunction and improves central adiposity in obese adolescents. *Journal of the American College of Cardiology*. 2004;43:1823-1827
89. Green DJ, Walsh JH, Maiorana A, Best MJ, Taylor RR, O'Driscoll JG. Exercise-induced improvement in endothelial dysfunction is not mediated by changes in cv risk factors: Pooled analysis of diverse patient populations. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology*. 2003;285:H2679-H2687
90. Kamath S, Lip GYH. Fibrinogen: Biochemistry, epidemiology and determinants. *Oxford Journals*. 2003;96:711-729

91. MacCallum PK, Meade TW. Haemostatic function, arterial disease and the prevention of arterial thrombosis. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 1999;12:577-599
92. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, Massaro JM, Wilson PFW, Muller JE, D'Agostino Sr RB. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the framingham offspring population. *Circulation*. 2000;102:1634-1640
93. van Gils JM, Zwaginga JJ, Hordijk PL. Molecular and functional interactions among monocytes, platelets, and endothelial cells and their relevance for cardiovascular diseases. *Journal of Leukocyte Biology*. 2009;85:195-204
94. Kim PY, Stewart RJ, Lipson SM, Nesheim ME. The relative kinetics of clotting and lysis provide a biochemical rationale for the correlation between elevated fibrinogen and cardiovascular disease. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5:1250-1256
95. Diagnostics R. Sta fibrinogen. 2007
96. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: Relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second monica augsburg survey 1989-1990. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1992;12:780-788
97. Fu A, Nair KS. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 1998;275:E1023-E1030
98. Dotevall A, Johansson S, Wilhelmsen L. Association between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women. Results from the goteborg monica survey 1985. *Annals of Epidemiology*. 1994;4:369-374
99. Matthews KA, Crawford SL, Chae CU, Everson-Rose SA, Sowers MF, Sternfeld B, Sutton-Tyrrell K. Are changes in cardiovascular disease risk factors in midlife women due to chronological aging or to the menopausal transition? *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54:2366-2373
100. Michelle L. MR, Grow A., Starr J., Deary J. Reverse causation in the association between c-reactive protein and fibrinogen levels and cognitive abilities in an aging sample. *Psychosomatic Medicine* 2009;71:404-409
101. Laharrague PF, Cambus JP, Fillola G, Corberand JX. Plasma fibrinogen and physiological aging. *Aging*. 1993;5:445-449
102. Hager K, Felicetti M, Seefried G, Platt D. Fibrinogen and aging. *Aging*. 1994;6:133-138
103. Woodward M, Tunstall-Pedoe H, Rumley A, Lowe GDO. Does fibrinogen add to prediction of cardiovascular disease? Results from the scottish heart health extended cohort study. *British Journal of Haematology*. 2009;146:442-446
104. Rainer C, Kawanishi DT, Chandraratna PA, Bauersachs RM, Reid CL, Rahimtoola SH, Meiselman HJ. Changes in blood rheology in patients with stable angina pectoris as a result of coronary artery disease. *Circulation*. 1987;76:15-22
105. Coull BM, Beamer N, De Garmo P, Sexton G, Nordt F, Knox R, Seaman GV. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke*. 1991;22:162-168
106. Di Minno G, Mancini M. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1990;10:1-7
107. Iyigun I, Bakirci Y. Plasma concentrations of c-reactive protein and fibrinogen in ischaemic stroke. *The Journal of International Medical Research*. 2002;30:591-596
108. Beamer N, Coull BM, Sexton G, de Garmo P, Knox R, Seaman G. Fibrinogen and the albumin-globulin ratio in recurrent stroke. *Stroke*. 1993;24:1133-1139
109. Leschke M, Blanke H, Stellwaag M, Motz W, Strauer BE. Hyperfibrinogenemia and pathological plasma viscosity. Pathogenetic factors in unstable angina pectoris? *Deutsche Medicine Wochenschr*. 1988;113:1175-1181
110. Kafle, P S. Study of fibrinogen in patients with diabetes mellitus. *Nepal Med Coll J* 2010;12:34-37
111. Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo JCW. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *The New England Journal of Medicine*. 1995;332:635-642

112. Shlipak MG, Ix JH, Bibbins-Domingo K, Lin F, Whooley MA. Biomarkers to predict recurrent cardiovascular disease: The heart and soul study. *The American journal of medicine*. 2008;121:50-57
113. Albert MA. Inflammatory biomarkers, race/ethnicity and cardiovascular disease. *Nutrition Reviews*. 2007;65:S234-S238
114. Park CS, Ihm S-H, Yoo K-D, Kim D-B, Lee J-M, Kim H-Y, Chung W-S, Seung KB, Kim J-H. Relation between c-reactive protein, homocysteine levels, fibrinogen, and lipoprotein levels and leukocyte and platelet counts, and 10-year risk for cardiovascular disease among healthy adults in the USA. *The American journal of cardiology*. 2010;105:1284-1288
115. Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Meigs JB, Bonadonna RC, Muggeo M. Insulin resistance as estimated by homeostasis model assessment predicts incident symptomatic cardiovascular disease in caucasian subjects from the general population. *Diabetes Care*. 2007;30:318-324
116. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease: The framingham study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1987;258:1183-1186
117. Imperatore G, Riccardi G, Iovine C, Rivellese AA, Vaccaro O. Plasma fibrinogen: A new factor of the metabolic syndrome. A population-based study. *American Diabetes Association*. 1998;21:649-654
118. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The caerphilly and speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation*. 1991;83:836-844
119. Moller L, Kristensen TS. Plasma fibrinogen and ischemic heart disease risk factors. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1991;11:344-352
120. Mennen LI, Balkau B, Vol S, Caces E, Eschwege E. Fibrinogen: A possible link between alcohol consumption and cardiovascular disease? *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1999;19:887-894
121. Rosengren A, Wilhelmsen L, Welin L, Tsipogianni A, Teger-Nilsson AC, Wedel H. Social influences and cardiovascular risk factors as determinants of plasma fibrinogen concentration in a general population sample of middle aged men. *British Medical Journal*. 1990;300:634
122. Elwood PC, Yarnell JW, Pickering J, Fehily AM, O'Brien JR. Exercise, fibrinogen, and other risk factors for ischaemic heart disease. Caerphilly prospective heart disease study. *British Heart Journal*. 1993;69:183-187
123. Wannamethee SG, Lowe G, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation*. 2002;105:1785-1790
124. Gibbs CR, Blann AD, Mrcpath EE, Watson RDS, Lip GYH. Effects of acute exercise on hemorheological, endothelial, and platelet markers in patients with chronic heart failure in sinus rhythm. *Clinical Cardiology*. 2001;24:724-729
125. Wang J, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation*. 1994;90:2877-2885
126. Suzuki T, Yamauchi K, Yamada Y, Furumichi T, Furui H, Tsuzuki J, Hayashi H, Sotobata I, Saito H. Blood coagulability and fibrinolytic activity before and after physical training during the recovery phase of acute myocardial infarction. *Clinical Cardiology*. 1992;15:358-364
127. Anuradha S, Dunstan DW, Healy GN, Shaw JE, Zimmet PZ, Wong TY, Owen N. Physical activity, television viewing time, and retinal vascular caliber. *Medicine & Science in Sports & Exercise*. 2011;43:280-286
128. Ali NHP. To investigate the fibrinogen and some of coagulation factors in anaerobic exercise training women. *World Applied Sciences Journal* 2011;12:72-75
129. El-Sayed MS, Ali N, Omar AA. Effects of posture and ergometer-specific exercise modality on plasma viscosity and plasma fibrinogen: The role of plasma volume changes. *Clinical Hemorheology and Microcirculation*. 2011;47:219-228

130. Li-Saw-Hee FL, Blann AD, Edmunds E, Gibbs CR, Lip GYH. Effect of acute exercise on the raised plasma fibrinogen, soluble p-selectin and von willebrand factor levels in chronic atrial fibrillation. *Clinical Cardiology*. 2001;24:409-414
131. Bettega D, Zanettini R, Ferretti M. Physical training exercise reduces the plasma levels of fibrinogen in subjects with mild hypertension. *Annali Italiani di Medicina Interna*. 1995;10:167-170
132. Wang JS, Li YS, Chen JC, Chen YW. Effects of exercise training and deconditioning on platelet aggregation induced by alternating shear stress in men. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2005;25:454-460
133. Rauramaa R, Salonen JT, Seppanen K, Salonen R, Venalainen JM, Ihanainen M, Rissanen V. Inhibition of platelet aggregability by moderate-intensity physical exercise: A randomized clinical trial in overweight men. *Circulation*. 1986;74:939-944
134. Collins P, Ford I, Ball D, Macaulay E, Greaves M, Brittenden J. A preliminary study on the effects of exercising to maximum walking distance on platelet and endothelial function in patients with intermittent claudication. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2006;31:266-273
135. Schuit AJ, Schouten EG, Kluft C, De M. Effect of strenuous exercise on fibrinogen and fibrinolysis in healthy elderly men and women. *Thrombosis and Haemostasis*. 1997;78:845-851
136. Fumiko F, Keiko K, Michiyo K, Reizo K. Effects of an off-site walking program on fibrinogen and exercise energy expenditure in women. *Asian Nursing Research*. 2008;2:35-45
137. Hammett CJK, Prapavessis H, Baldi JC, Varo N, Schoenbeck U, Ameratunga R, French JK, White HD, Stewart RAH. Effects of exercise training on 5 inflammatory markers associated with cardiovascular risk. *American Heart Journal*. 2006;151:367-377
138. Kullo IJ, Khaleghi M, Hensrud DD. Markers of inflammation are inversely associated with vo^2 max. In asymptomatic men. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102:1374-1379
139. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL. Markers of inflammation and cardiovascular disease application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the centers for disease control and prevention and the american heart association. *Circulation*. 2003;107:499-511
140. Diagnostics R. C-reactive protein (latex) - application for c.F.A.S. Proteins. 2008:1-4
141. Bruunsgaard H, Ladelund S, Pedersen AN, Schroll M, Jørgensen T, Pedersen BK. Predicting death from tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in 80-year-old people. *Clinical & Experimental Immunology*. 2003a;132:24-31
142. Brüunsgaard H, Pedersen BK. Age-related inflammatory cytokines and disease. *Immunology Allergy Clin North Am*. 2003b;23:15-39
143. Baggio G, Donazzan S, Monti D, Mari D, Martini S, Gabelli C, Vestra MD, Previato L, Guido M, Pigozzo S. Lipoprotein (a) and lipoprotein profile in healthy centenarians: A reappraisal of vascular risk factors. *The FASEB Journal*. 1998;12:433-437
144. Hsu F-C, Kritchevsky SB, Liu Y, Kanaya A, Newman AB, Perry SE, Visser M, Pahor M, Harris TB, Nicklas BJ, Study fthA. Association between inflammatory components and physical function in the health, aging, and body composition study: A principal component analysis approach. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 2009;64A:581-589
145. Taaffe DR, Harris TB, Ferrucci L, Rowe J, Seeman TE. Cross-sectional and prospective relationships of interleukin-6 and c-reactive protein with physical performance in elderly persons: Macarthur studies of successful aging. *The Journals of Gerontology*. 2000;55:709-715
146. Okita K, Nishijima H, Murakami T, Nagai T, Morita N, Yonezawa K, Iizuka K, Kawaguchi H, Kitabatake A. Can exercise training with weight loss lower serum c-reactive protein levels? *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 2004;24:1868-1875

147. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of c-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347:1557-1565
148. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *The New England Journal of Medicine*. 2000a;342:836-846
149. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Circulation*. 1998;98:839-844
150. Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Kelly-Hayes M, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PWF. Plasma concentration of c-reactive protein and risk of ischemic stroke and transient ischemic attack the framingham study. *Stroke*. 2001;32:2575-2579
151. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343:1139-1147
152. Roldán V, Marín F, Blann AD, García A, Marco P, Sogorb F, Lip GYH. Interleukin-6, endothelial activation and thrombogenesis in chronic atrial fibrillation. *European Heart Journal*. 2003;24:1373-1381
153. Ridker PM, Buring JE, Rifai N, Cook NR. Development and validation of improved algorithms for the assessment of global cardiovascular risk in women. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2007;297:611-619
154. Rana JS, Arsenault BJ, Després J-P, Côté M, Talmud PJ, Ninio E, Wouter Jukema J, Wareham NJ, Kastelein JJP, Khaw K-T, Matthijs Boekholdt S. Inflammatory biomarkers, physical activity, waist circumference, and risk of future coronary heart disease in healthy men and women. *European Heart Journal*. 2011;32:336-344
155. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation*. 2000b;101:1767-1773
156. Volpato S, Guralnik JM, Ferrucci L, Balfour J, Chaves P, Fried LP, Harris TB. Cardiovascular disease, interleukin-6, and risk of mortality in older women: The women's health and aging study. *Circulation*. 2001;103:947-953
157. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger Jr WH, Heimovitz H, Cohen HJ, Wallace R. Associations of elevated interleukin-6 and c-reactive protein levels with mortality in the elderly. *The American Journal of Medicine*. 1999;106:506-512
158. Wouter R, Rudi W, Craen Md, Saskia IC. Use of framingham risk score and new biomarkers to predict cardiovascular mortality in older people: Population based observational cohort study. *BMJ*. 2008;1-8
159. Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *European Heart Journal*. 2002;23:831-834
160. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin ii and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation*. 2000;101:1372-1380
161. Yamagami H, Kitagawa K, Nagai Y, Hougaku H, Sakaguchi M, Kuwabara K, Kondo K, Masuyama T, Matsumoto M, Hori M. Higher levels of interleukin-6 are associated with lower echogenicity of carotid artery plaques. *Stroke*. 2004;35:677-681
162. Yudkin JS, Stehouwer CDA, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: Associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: A potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*. 1999;19:972-978
163. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy american women. *Circulation*. 2003;107:391-397

164. Festa A, D'Agostino R, Howard G, Mykkanen L, Tracy RP, Haffner SM. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome the insulin resistance atherosclerosis study (iras). *Circulation*. 2000;102:42-47
165. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2001;280:E745-E751
166. Bautista LE, Vera LM, Arenas IA, Gamarra G. Independent association between inflammatory markers (c-reactive protein, interleukin-6, and tnf-) and essential hypertension. *Journal of Human Hypertension*. 2004;19:149-154
167. Sesso HD, Buring JE, Rifai N, Blake GJ, Gaziano JM, Ridker PM. C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003;290:2945-2951
168. Pischon T, Hankinson SE, Hotamisligil GS, Rifai N, Rimm EB. Leisure-time physical activity and reduced plasma levels of obesity-related inflammatory markers. *Obesity Research*. 2003;11:1055-1064
169. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. *The Journal of the American Medical Association*. 1999;281:1722-1727
170. Abramson JL, Vaccarino V. Relationship between physical activity and inflammation among apparently healthy middle-aged and older us adults. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:1286-1292
171. Colbert LH, Visser M, Simonsick EM, Tracy RP, Newman AB, Kritchevsky SB, Pahor M, Taaffe DR, Brach J, Rubin S. Physical activity, exercise, and inflammatory markers in older adults: Findings from the health, aging and body composition study. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52:1098-1104
172. Cesari M, Penninx B, Pahor M, Lauretani F, Corsi AM, Williams GR, Guralnik JM, Ferrucci L. Inflammatory markers and physical performance in older persons: The inchiatti study. *The Journals of Gerontology*. 2004;59:M242-M258
173. Nicklas BJ, Kristen M. Beavers. Exercise, weight loss, and effects on inflammation. *Current Cardiovascular Risk Reports*. 2010;4:284-292
174. Esposito K, Pontillo A, Di Palo C, Giugliano G, Masella M, Marfella R, Giugliano D. Effect of weight loss and lifestyle changes on vascular inflammatory markers in obese women: A randomized trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 2003;289:1799-1804
175. Bruun JM, Helge JW, Richelsen B, Stallknecht B. Diet and exercise reduce low-grade inflammation and macrophage infiltration in adipose tissue but not in skeletal muscle in severely obese subjects. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2006;290:E961-E967
176. Nicklas BJ, Ambrosius W, Messier SP, Miller GD, Penninx B, Loeser RF, Palla S, Bleecker E, Pahor M. Diet-induced weight loss, exercise, and chronic inflammation in older, obese adults: A randomized controlled clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79:544-552
177. You T, Berman DM, Ryan AS, Nicklas BJ. Effects of hypocaloric diet and exercise training on inflammation and adipocyte lipolysis in obese postmenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004;89:1739-1746
178. Camhi SM, Stefanick ML, Ridker PM, Young DR. Changes in c-reactive protein from low-fat diet and/or physical activity in men and women with and without metabolic syndrome. *Metabolism: clinical and experimental*. 2010;59:54-61
179. Bruunsgaard H, Bjerregaard E, Schroll M, Pedersen BK. Muscle strength after resistance training is inversely correlated with baseline levels of soluble tumor necrosis factor receptors in the oldest old. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2004;52:237-241
180. Conraads VM, Beckers P, Bosmans J, De Clerck LS, Stevens WJ, Vrints CJ, Brutsaert DL. Combined endurance/resistance training reduces plasma tnf- α receptor levels in patients with chronic heart failure and coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2002;23:1854-1860

181. Gielen S, Adams V, Möbius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2003;42:861-868
182. Toft AD, Jensen LB, Bruunsgaard H, Ibfelt T, Halkjar-Kristensen J, Febbraio M, Pedersen BK. Cytokine response to eccentric exercise in young and elderly humans. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*. 2002;283:C289-C296
183. Pedersen M, Steensberg A, Keller C, Osada T, Zacho M, Saltin B, Febbraio MA, Pedersen BK. Does the aging skeletal muscle maintain its endocrine function. 2004;10:42-55
184. Kritchevsky SB, Cesari M, Pahor M. Inflammatory markers and cardiovascular health in older adults. *Cardiovascular Research*. 2005;66:265-275
185. Cappola AR, Xue QL, Ferrucci L, Guralnik JM, Volpato S, Fried LP. Insulin-like growth factor i and interleukin-6 contribute synergistically to disability and mortality in older women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88:2019-2025
186. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum c-reactive protein and inflammatory markers a systematic review. *Journa College of Cardiology*. 2005;45:1563-1569
187. Petersen AMW, Pedersen BK. The role of il-6 in mediating the anti-inflammatory. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2006;57:43-51
188. Fischer CP, Hiscock NJ, Penkowa M, Basu S, Vessby B, Kallner A, Sjöberg LB, Pedersen BK. Supplementation with vitamins c and e inhibits the release of interleukin-6 from contracting human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2004;558:633-645
189. van Hall G, Steensberg A, Sacchetti M, Fischer C, Keller C, Schjerling P, Hiscock N, Moller K, Saltin B, Febbraio MA. Interleukin-6 stimulates lipolysis and fat oxidation in humans. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003;88:3005-3010
190. Fruhbeck G, Gomez-Ambrosi J, Muruzabal FJ, Burrell MA. The adipocyte: A model for integration of endocrine and metabolic signaling in energy metabolism regulation. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2001;280:E827-E847
191. Keller C, Keller P, Marshal S, Pedersen BK. Il-6 gene expression in human adipose tissue in response to exercise—effect of carbohydrate ingestion. *The Journal of Physiology*. 2003;550:927-931
192. Steensberg A, Keller C, Starkie RL, Osada T, Febbraio MA, Pedersen BK. Il-6 and tnf-alpha expression in, and release from, contracting human skeletal muscle. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2002;283:E1272-E1280
193. Steensberg A, Febbraio MA, Osada T, Schjerling P, van Hall G, Saltin B, Pedersen BK. Interleukin-6 production in contracting human skeletal muscle is influenced by pre-exercise muscle glycogen content. *The Journal of Physiology*. 2001;537:633-639
194. Steensberg A, van Hall G, Osada T, Sacchetti M, Saltin B, Pedersen BK. Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *The Journal of Physiology*. 2000;529:237-242
195. Nybo L, Nielsen B, Klarlund Pedersen B, Møller K, Secher NH. Interleukin-6 release from the human brain during prolonged exercise. *Journal of Physiology*. 2002;542:991-995
196. Ostrowski K, Hermann C, Bangash A, Schjerling P, Nielsen JN, Pedersen BK. A trauma-like elevation of plasma cytokines in humans in response to treadmill running. *Journal of Physiology*. 1998 a;513:889-894
197. Petersen AMW, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *Journal of Applied Physiology*. 2005;98:1154-1162
198. Ostrowski K, Rohde T, Asp S, Schjerling P, Pedersen BK. Pro-and anti-inflammatory cytokine balance in strenuous exercise in humans. *Journal of Physiology*. 1999;515:287-291
199. Penkowa M, Keller C, Keller P, Jauffred S, Pedersen BK. Immunohistochemical detection of interleukin-6 in human skeletal muscle fibers following exercise. *The FASEB Journal*. 2003;303111
200. Febbraio MA, Pedersen BK. Muscle-derived interleukin-6: Mechanisms for activation and possible biological roles. *The FASEB Journal*. 2002;16:1335-1347

201. Pedersen BK, Steensberg A, Schjerling P. Muscle-derived interleukin-6: Possible biological effects. *Journal of Physiology*. 2001;536:329-337
202. Ostrowski K, Rohde T, Zacho M, Asp S, Pedersen BK. Evidence that interleukin-6 is produced in human skeletal muscle during prolonged running. *Journal of Physiology*. 1998b;508:949-953
203. Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK, Neufer PD. Transcriptional activation of the il-6 gene in human contracting skeletal muscle: Influence of muscle glycogen content. *The FASEB Journal*. 2001;15:2748-2750
204. Helge JW, Stallknecht B, Pedersen BK, Galbo H, Kiens B, Richter EA. The effect of graded exercise on il-6 release and glucose uptake in human skeletal muscle. *The Journal of Physiology*. 2002;546:299-305
205. Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans—effect of intensity of exercise. *European Journal Applied Physiology*. 2000;83:512-515
206. Starkie RL, Arkinstall MJ, Koukoulas I, Hawley JA, Febbraio MA. Carbohydrate ingestion attenuates the increase in plasma interleukin-6, but not skeletal muscle interleukin-6 mrna, during exercise in humans. *The Journal of Physiology*. 2001;533:585-591
207. Starkie RL, Rolland J, Angus DJ, Anderson MJ, Febbraio MA. Circulating monocytes are not the source of elevations in plasma il-6 and tnf- α levels after prolonged running. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2001;280:C769-C776
208. Starkie RL, Angus DJ, Rolland J, Hargreaves M, Febbraio MA. Effect of prolonged, submaximal exercise and carbohydrate ingestion on monocyte intracellular cytokine production in humans. *The Journal of Physiology*. 2000;528:647-655
209. Kanemaki T, Kitade H, Kaibori M, Sakitani K, Hiramatsu Y, Kamiyama Y, Ito S, Okumura T. Interleukin 1 β and interleukin 6, but not tumor necrosis factor α , inhibit insulin-stimulated glycogen synthesis in rat hepatocytes. *Hepatology*. 1998;27:1296-1303
210. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, Defensor R, Mitsiadis CS, Chrousos GP. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82:4167-4171
211. Steensberg A, Fischer CP, Keller C, Moller K, Pedersen BK. Il-6 enhances plasma il-1 α , il-10, and cortisol in humans. *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2003;285:E433-E439
212. Mohamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, Katz DR, Miles JM, Yudkin JS, Klein S, Coppack SW. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor- α , in vivo. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1997;82:4196-4201
213. Bruce CR, Dyck DJ. Cytokine regulation of skeletal muscle fatty acid metabolism: Effect of interleukin-6 and tumor necrosis factor- α . *American Journal of Physiology - Endocrinology and Metabolism*. 2004;287:E616-E621
214. Williams MJA, Milne BJ, Hancox RJ, Poulton R. C-reactive protein and cardiorespiratory fitness in young adults. *Pediatrics*. 2005;112:216-221
215. Rahimi K, Secknus MA, Adam M, Hayerizadeh BF, Fiedler M, Thierry J, Schuler G. Correlation of exercise capacity with high-sensitive c-reactive protein in patients with stable coronary artery disease. *American Heart Journal*. 2005;150:1282-1289
216. Giallauria F, Palomba S, De Sio I, Maresca L, Vuolo L, Savastano S, Lombardi G, Colao A, Vigorito C, Orio F. Inflammatory markers and visceral fat are inversely associated with maximal oxygen consumption in women with polycystic ovary syndrome (pcos). *Clinical Endocrinology*. 2009;70:394-400
217. Lavie CJ, Church TS, Milani RV, Earnest CP. Impact of physical activity, cardiorespiratory fitness, and exercise training on markers of inflammation. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 2011;31:137-145
218. Selvin E, Paynter NP, Erlinger TP. The effect of weight loss on c-reactive protein: A systematic review. *Journal of the American College of Cardiology*. 2007;167:31-40
219. AACVPR. Guidelines for cardiac rehabilitation and secondary prevention programs. 2004
220. Balady GJ, Ades PA, Comoss P, Limacher M, Pina IL, Southard D, Williams MA, Bazzarre T. Core components of cardiac rehabilitation/secondary prevention programs: A statement

- for healthcare professionals from the american heart association and the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation writing group. *Circulation*. 2000;102:1069-1073
221. Gordon NF, Gulanick M, Costa F, Fletcher G, Franklin BA, Roth EJ, Shephard T. Physical activity and exercise recommendations for stroke survivors: An american heart association scientific statement from the council on clinical cardiology, subcommittee on exercise, cardiac rehabilitation, and prevention; the council on cardiovascular nursing; the council on nutrition, physical activity, and metabolism; and the stroke council. *Stroke*. 2004;35:1230-1242
 222. Williams MA, Haskell WL, Ades PA, Amsterdam EA, Bittner V, Franklin BA, Gulanick M, Laing ST, Stewart KJ. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease: 2007 update: A scientific statement from the american heart association council on clinical cardiology and council on nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation*. 2007;116:572-584
 223. Santa-Clara H, Fernhall BO, Mendes M, Sardinha L. Effect of a 1 year combined aerobic- and weight-training exercise programme on aerobic capacity and ventilatory threshold in patients suffering from coronary artery disease. *European Journal of Applied Physiology*. 2002;87:568-575
 224. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;37:153-159
 225. Borg GAV, Noble BJ. Perceived exertion. *Exercise & Sport Sciences Reviews*. 1974;2:131-154
 226. Rikli RE, Jones CJ. Development and validation of a functional fitness test for community-residing older adults. *Journal of Human Kinetics*. 1999 a;7:129-161
 227. Rikli RE, Jones CJ. Functional fitness normative scores for community-residing older adults, ages 60-94. *Journal of Human Kinetics*. 1999 b;7:162-181
 228. Rikli RE, Jones CJ. The reliability and validity of a 6-minute walk test as a measure of physical endurance in older adults. *Journal of Aging and Physical Activity*. 1998;6:363-375
 229. Zhu S, Wang Z, Heshka S, Heo M, Faith MS, Heymsfield SB. Waist circumference and obesity-associated risk factors among whites in the third national health and nutrition examination survey: Clinical action thresholds. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2002;76:743-750
 230. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *New England Journal of Medicine*. 1998;338:1-7
 231. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of u.S. Adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;341:1097-1105
 232. Bender R, Jöckel K-H, Trautner C, Spraul M, Berger M. Effect of age on excess mortality in obesity. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 1999;281:1498-1504
 233. Han TS, Leer EMv, Seidell JC, Lean MEJ. Waist circumference action levels in the identification of cardiovascular risk factors: Prevalence study in a random sample. *BMJ*. 1995;311:1401-1405
 234. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2004;79:379-384
 235. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index is inversely related to mortality in older people after adjustment for waist circumference. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53:2112-2118
 236. NHANES I. *Body measurements (anthropometry)* 1988.
 237. Series WTR. *Obesity: Preventing and managing the global epidemic*. 2000.
 238. Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PL. Nitrite and nitrate determinations in plasma: A critical evaluation. *Clinical Chemistry*. 1995;41:892-896
 239. Rikli RE, Jones CJ. *Senior fitness test manual*. Human Kinetics 2001.
 240. Ross R, Rissanen J, Hudson R. Sensitivity associated with the identification of visceral adipose tissue levels using waist circumference in men and women: Effects of weight loss. *International Journal of obesity and related metabolic disorders:Journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1996;20:533-538

ANEXOS

ANEXOS 1

**PARECERES DA CÂMARA MUNICIPAL DE LOULÉ, DE FARO E DE SÃO
BRÁS DE ALPORTEL, ADMINISTRAÇÃO REGIONAL DE SAÚDE DE
FARO E CONSELHO DISTRITAL DA ORDEM DOS MÉDICOS**